

**СПЕЦИАЛИЗИРАН НАУЧЕН СЪВЕТ ПО КАРДИОЛОГИЯ,  
БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ, НЕФРОЛОГИЯ,  
ФИЗИОТЕРАПИЯ И СПОРТНА МЕДИЦИНА**

**СБАЛССЗ „СВЕТА ЕКАТЕРИНА” – СОФИЯ**

**Д-р СВЕТОСЛАВ ТОДОРОВ ЙОВЕВ**

**ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ЧРЕЗ  
РЕСИНХРОНИЗИРАЩА СИСТЕМА ЗА  
ЕЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛАЦИЯ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД  
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА НАУЧНА И ОБРАЗОВАТЕЛНА  
СТЕПЕН „ДОКТОР”**

**Научен ръководител:  
Доц. д-р Юлия Джоргова, д.м.**

**Официални рецензенти :  
Проф. д-р А. Гудев  
Доц. д-р Т. Балабански**

**София – 2011 г.**

Дисертационният труд съдържа 107 стандартни машинописни страници и е онагледен със 17 фигури, 17 таблици и 1 схема.

Библиографията включва 167 източника.

Изследванията във връзка с дисертационния труд са извършени в Клиника по кардиология към СБАЛССЗ „Св. Екатерина”, София. Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от катедра по ССХ – София.

Дисертантът работи като Зав. Сектор по електрокардиостимулация към СБАЛССЗ „Св. Екатерина” – София.

Научна специалност Кардиология

# Съдържание

1. Съкращения и акроними
2. Въведение
3. Литературен обзор
4. Цели и задачи
5. Материали и методи
6. Резултати
7. Статистическа обработка на данните
8. Обсъждане на резултатите
9. Изводи
10. Приноси според автора
11. Литература
12. Публикации и прояви, свързани с дисертацията

## Съкращения и акроними

1. CRT – cardiac resynchronization therapy
2. CRT – P - cardiac resynchronization therapy - PACE
3. CRT – D - cardiac resynchronization therapy с ICD
4. ДК – дясна камера
5. ЛК – лява камера
6. ДП – дясно предсърдие
7. QRS - камерен комплекс
8. ЛББ – ляв бедрен блок
9. ДББ – десен бедрен блок
10. СН – сърдечна недостатъчност
11. ФИ на ЛК – фракция на изтласкване на лява камера
12. ППМ – пристъпно предсърдно мъждене
13. ХПМ – хронично предсърдно мъждене
14. ВСС – внезапна сърдечна смърт
15. ЕКГ - електрокардиограма
16. AV блок – предсърдно-камерен блок
17. AV възел – предсърдно-камерен възел
18. ЕхоКГ - ехокардиография
19. ЯМР - ядрено магнитен резонанс
20. ТД – ЕхоКГ – ехокардиография с тъканен Доплер
21. МИ – митрална инсуфициенция
22. ТДР на ЛК – краен диастолен размер на лява камера
23. ТСР на ЛК – краен систолен размер на лява камера
24. АКВ – аорто-коронарен байпас
25. ИБС – исхемична болест на сърцето
26. ДКМП – дилатативна кардиомиопатия – идиопатична
27. ИДКМП - исхемична дилатативна кардиомиопатия
28. КС - коронарен синус
29. СКАГ – селективна коронарна ангиография
30. ЛВГ – вентрикулография на лява камера
31. NYHA - New York Heart Association
32. IVMD - междукамерно механично закъснение – времева разлика между пресистолните интервали на лява и дясна камера

33. SPWMD - закъснение в движението между септум и задна стена на ЛК
34. Right atrial lead – електрод, стимулиращ и сензиращ дясно предсърдие
35. Left ventricular lead – електрод, стимулиращ и сензиращ лява камера
36. Right ventricular lead – електрод, стимулиращ и сензиращ дясна камера
37. ICD - имплантируем кардиовертер дефибрилатор
38. AIV - anterior interventricular vein
39. PIV - posterior interventricular vein
40. GCV - great cardiac vein
41. CS - coronary sinus
42. LMV- left marginal vein
43. PVLV- posterior vein of the left ventricle
44. ESC – European Society of Cardiology
45. TDI - Tissue Doppler Imaging
46. AV закъснение – предсърдно-камерно закъснение
47. VV закъснение – интракамерно закъснение

## Въведение

Сърдечната недостатъчност (СН) представлява огромен глобален здравен проблем. Въпреки постигнатия значителен напредък в диагностиката и лечението на това заболяване, липсват данни, които да подсказват неговото ограничаване. Само в САЩ годишно се регистрират повече от 500 000 нови случая на СН<sup>1,2</sup>, като 5-годишната смъртност надхвърля 50%<sup>3,4</sup>. През последните 15–20 години медикаментозното консервативно лечение претърпя промяна, което доведе до понижаване на смъртността при пациенти с тежка СН с 30-40%. Повечето от пациентите, страдащи от СН, продължават да имат симптоми и нарушен функционален капацитет, независимо от използваната оптимална терапия с бета-блокери, АСЕ инхибитори/ангиотензин рецепторни блокери, алдостеронови антагонисти и диуретици. Всички тези факти налагат търсенето на нови подходи за лечение на СН.

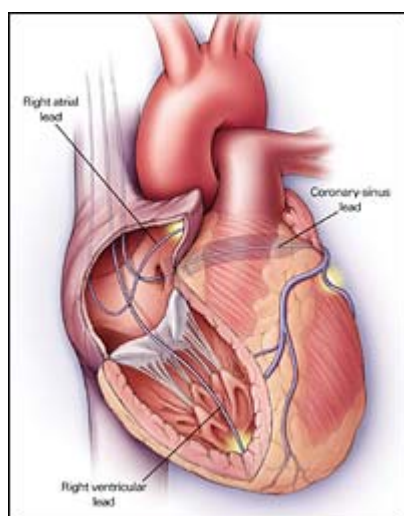
Три вида механични устройства доказано намаляват заболяемостта и смъртността при определени групи от пациенти със СН. Това са устройствата, осигуряващи ресинхронизираща терапия (CRT), кардиовертер дефибрилаторите (ICD) и устройства, подпомагащи лявата камера (LVAD).

Сърдечната ресинхронизация представлява техника на пейсиране, която променя степента на електромеханична асинхрония при пациенти с тежка медикаментозно рефрактерна СН. Основният субстрат на ресинхронизиращата система (CRT) представлява електромеханичната дисинхрония, като повлияването ѝ води до допълнителни хемодинамични и антиаритмични ефекти, поради по-физиологичния модел на реполяризация. Камерната ресинхронизация подобрява цикъла на електрическа активация, което води до образуването на по-координирана, ефективна лявокамерна контракция, съчетана с намаляване на функционалната митрална регургитация. Това води до повлияването на редица невро-хуморални механизми, водещи не само до спиране на прогресията на СН, но и до регресия на степента на заболяването.

Сърдечното ресинхронизиращо устройство (фиг. 1) представлява двукухинна пейсмейкърна система с допълнителен лявокамерен

електрод, разположен в синус коронариус, позволяващ синхронизирано пейсиране на лявата камера. Имплантирането на тази система се извършва с местна анестезия и не изисква по-специална подготовка на пациента, което представлява голямо предимство при високорискови увредени пациенти с тежка степен на СН. Съществуват и комбинирани CRT/ICD системи (CRT- D), които могат да се имплантират при съответните показания, извършвайки едновременно ресинхронизираща функция и при необходимост - дефибрилация.

*Фиг. 1. Ресинхронизираща система*



Голям брой проучвания и метаанализи доказаха категорично огромната полза на ресинхронизиращата терапия относно подобряването на функционалния клас на СН, физическия капацитет, качеството на живот, някои ЕхоКГ параметри, свързани със СН, нивото на хоспитализации по повод декомпенсирала СН, заболяемостта и преживяемостта. Въпреки обещаващите резултати на тези проучвания, от 20 до 30% от пациентите не отговарят на CRT (nonresponders). До този момент липсва ясен отговор на въпроса защо процентът на тази група е толкова висок. Обсъждат се различни причини – грешен подбор на пациентите, неправилна анатомична локализация на ЛК електрод, неправилно програмиране на устройството и др.

През последните няколко години количеството на имплантирани устройства нарасна неколкостранно, а CRT се очерта като алтернатива на скъпата и трудно достъпна сърдечна трансплантация. Наред с това обаче, повечето въпроси, отнасящи

се до отговор към този вид терапия, като ехографски критерии, програмиране на устройството, позиция на електрода, приложение при предсърдно мъждене и при дясностранна СН, продължават да бъдат нерешени.

## Литературен обзор

Сърдечната ресинхронизираща терапия (CRT=cardiac resynchronization therapy) е доказано средство за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност, съчетана с проводни нарушения и камерна дисинхрония. В комбинация с оптимална медикаментозна терапия, ресинхронизиращото лечение редуцира симптомите и подобрява сърдечната функция. Това се постига чрез възстановяване на механичната последователност на предсърдно-камерната активация и контракция.

Ресинхронизиращата терапия започва началото си през 1983 год. (Teresa et al.)<sup>1</sup>, когато е докладван първият случай с лявокамерна стимулация. През 1994 год. Cazeau et al.<sup>2</sup> във Франция за първи път имплантират 3-кухинна система за ресинхронизираща терапия при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, без индикации за изкуствена сърдечна електростимулация.

Основание за провеждане на ресинхронизираща терапия е, че при около 25% от пациентите с напреднала систолна сърдечна недостатъчност се наблюдава значимо интра- и интервентрикуларно проводно закъснение, нарушаващо синхронното съкращение на камерите, което на ЕКГ се изразява с широк QRS комплекс с морфология на ЛББ<sup>3</sup>. При тях латералната стена на ЛК се активира и съкращава едва по време на релаксацията на септума, изразяващо се в тежка механична дисфункция (twisting heart).

Камерната дисинхрония има редица влошаващи сърдечната функция ефекти (намалено време за диастолично пълнене, намаляване на контрактилитета, прогресиращо намаляване на фракцията на изтласкване на лява камера (ФИ-ЛК), увеличаване на времето на митрална инсуфициенция, постсistolна сегментна контракция) с пряк резултат - намаляване на ударния обем.

Като показатели за определяне на степента на камерната дисинхрония се използват ЕКГ и ЕхоКГ, въпреки че нито един от двата метода не е напълно точен и универсален.

Редица проучвания са доказали, че широкият QRS комплекс е свързан с неблагоприятна прогноза. Наличието на ЛББ<sup>4</sup> и предсърдно мъждене<sup>5</sup> (ПМ) при СН се асоциира със сигнификантно повишение на смъртността. Болни със СН-II-IV ф.к. и QRS комплекс, по-широк от 200 msec, имат 5 пъти по-голям риск от внезапна сърдечна смърт, в сравнение с пациенти с QRS комплекс, по-кратък от 90 msec. Независимо от това, корелация между степента на дисинхронизация и QRS продължителността не е установена.

В проучвания с тъканен Доплер<sup>6</sup> камерната дисинхрония е независим от продължителността на QRS комплекса, предиктор за лоша прогноза. Доплер ехокардиографията позволява изобразяване на дисинхронизация на три отделни нива:

- предсърдно-камерно;
- междукамерно (улеснена от проводни нарушения);
- вътрекамерно ниво (контракцията може да бъде хетерогенна дотолкова, че да представя едновременна изява на систола и диастола на различни сегменти от една камера).

В допълнение, вътрекамерната дисинхрония може често да води до митрална инсуфициенция и да бъде причина за миокардна исхемия.<sup>7</sup>

Предполага се, че със CRT чрез подобряване на хемодинамиката и едновременно намаляване на кислородната консумация на миокарда, се оптимизира регионалната миокардна перфузия (чрез удължаване на локалната релаксация) и се избягва миокардната исхемия.<sup>8</sup>

На настоящия етап, според ESC guideline (2010 г.)<sup>9</sup> индикациите за използване на CRT-P или CRT-D при пациенти със СН с III - IV клас по NYHA за понижаване на смъртността и заболяемостта са:

1. Симптоматика на сърдечна недостатъчност (III - IV клас по NYHA), въпреки оптимална медикаментозна терапия.
2. Синусов ритъм с QRS комплекс над или равен на 120 msec.
3. ФИ на ЛК под или равна на 35%.
4. Пациенти клас IV по NYHA трябва да са амбулаторни (без хоспитализация за СН един месец преди поставянето на устройството).

Индикации са клас I с ниво на доказателственост най-високото възможно – A. Въпреки това само при 70% от пациентите със СН

II-IV ф.к., с продължителност на QRS комплекса над 130 msec, ФИ < 35% и ТДР над 55 mm има благоприятен ефект от CRT.

### Подбор на пациенти за CRT

Ключово наблюдение при CRT е, че 1/3 от пациентите не отговарят на терапията. Повечето клинични проучвания акцентират върху продължителността на QRS комплекса като маркер за диссинхрония. Съществуват обаче незначителни разлики между ширината на QRS комплекса между пациенти, отговарящи на този тип терапия (респондери) и неотговарящи на терапията (нонреспондери).<sup>10</sup> Предполага се, че около 40-50% от пациентите със СН и нормален QRS комплекс имат признаци на механична диссинхрония, доказана чрез Доплер ехокардиография.

Оказва се, че изработването на значими прогностични критерии, които достоверно да предсказват кои пациенти биха отговорили на лечението, е много трудно. Клиничните фактори са с ограничено използване, а ЕхоКГ показателите (голямо разнообразие) са оценявани в малко проучвания.

Нито един метод, дефиниращ диссинхрония, не е универсално приет.<sup>11</sup> Общоприето е, че колкото по-изразена е диссинхронията на сърцето, толкова по-голям би бил отговорът към CRT.

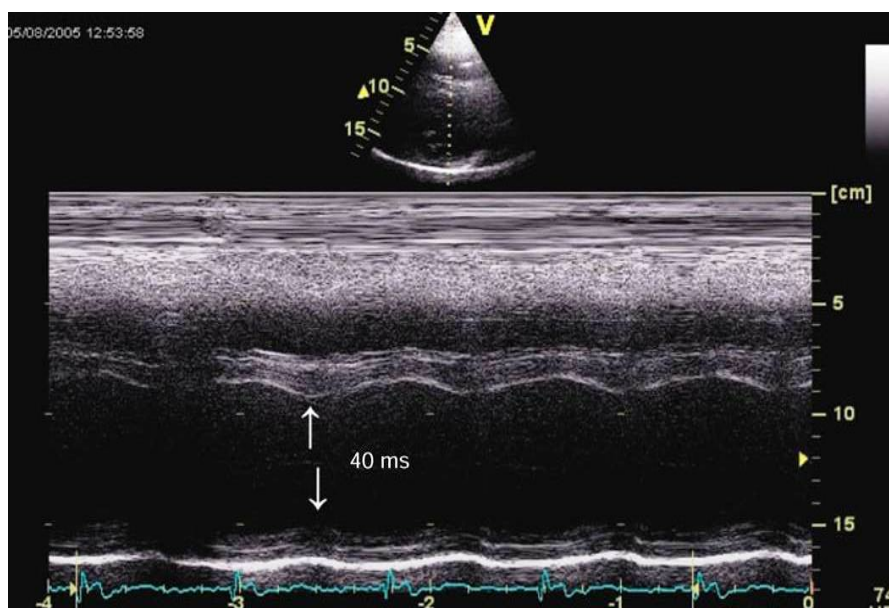
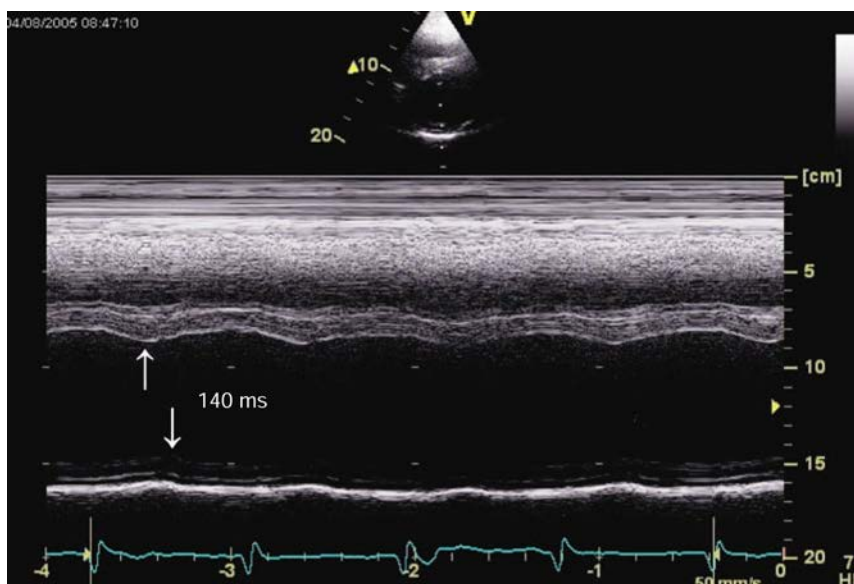
Ехокардиографията (ЕхоКГ) е най-разпространеният метод за оценка на лявокамерната диссинхрония и отговора към CRT. Различни ЕхоКГ техники са използвани за оценка на лявокамерната диссинхрония. Тези техники включват M-mode ЕхоКГ, двуразмерна ЕхоКГ, използваща фазово представяне (phase imaging) или интравенозен контраст, тъканен Доплер (TDI) и усилена триразмерна ЕхоКГ. TDI е най-често използваната техника и са били прилагани различни вариации на тази техника: пулсов TDI (pulsed-wave TDI), цветен TDI (color-coded TDI), tissue tracking, displacement mapping, strain and strain rate imaging и най-често напоследък – тъкана синхронизация на образа (tissue synchronization imaging).

Началните проучвания акцентирали върху определяне на итракамерната (ляво-дясно) диссинхрония. Този вид диссинхрония може да бъде изследван чрез пулсов Doppler ЕхоКГ, оценявайки пространството на междукамерното механично закъснение, дефинирано като разликата във времето между лявокамерния и дяснокамерния pre-ejection интервал. Закъснение от 40 msec или повече може да се използва като маркер за интвентрикуларна диссинхрония<sup>11</sup>. Bordachar et al.<sup>152</sup> обаче

съобщават, че интравентрикуларната диссинхронизия не е свързана с хемодинамично подобрение след имплантация на ресинхронизиращо устройство. Тъканият Doppler EchoКГ (TDI) също се е използвал за оценка на междукламерната диссинхрония<sup>96,99,101</sup>. Три проучвания използват TDI за сравнение на върховата систолна скорост на дяснокламерната свободна стена и лявата камера. Едно от тях<sup>96</sup> открива корелация между интравентрикуларното закъснение, оценено с TDI и отговора към СРТ. Останалите две<sup>96,99</sup> доказват, че оценката на итракламерната диссинхрония не е полезна при оценката на пациентите, повлияващи се от СРТ.

**M-mode EchoКГ** - използването на този вид EchoКГ може да бъде полезно при определянето на закъснението на движението от септума към задна стена на лява камера (фиг. 2 а, б). Предложени са стойности от 130 msec или повече като маркер за итравентрикуларна диссинхрония. Pitzalis et al.<sup>13,14</sup> оценяват 20 пациента по този показател и съобщават за 100% сензитивност и 63% специфичност за предсказване на отговор към СРТ. Този параметър обаче често е труден за оценка. Marcus et al.<sup>95</sup> оценяват полезността на този параметър при пациенти от базата данни на CONТАК-CD. Ясна дефиниция на систолното отклонение едновременно при септума и задната стена е възможна само при 45% от 79 пациента. Освен това закъснението на движението от септума към задна стена на лявата камера не корелира с обратното ремоделиране на лявата камера и показателите за сензитивност и специфичност за отговор към СРТ в това проучване са съответно 24 и 66%.

Фиг. 2. Закъснение на движението от септума към задна стена на лява камера при пациент с тежка ЛК дисфункция (а) и същият показател 6 месеца след имплантация на CRT (б)



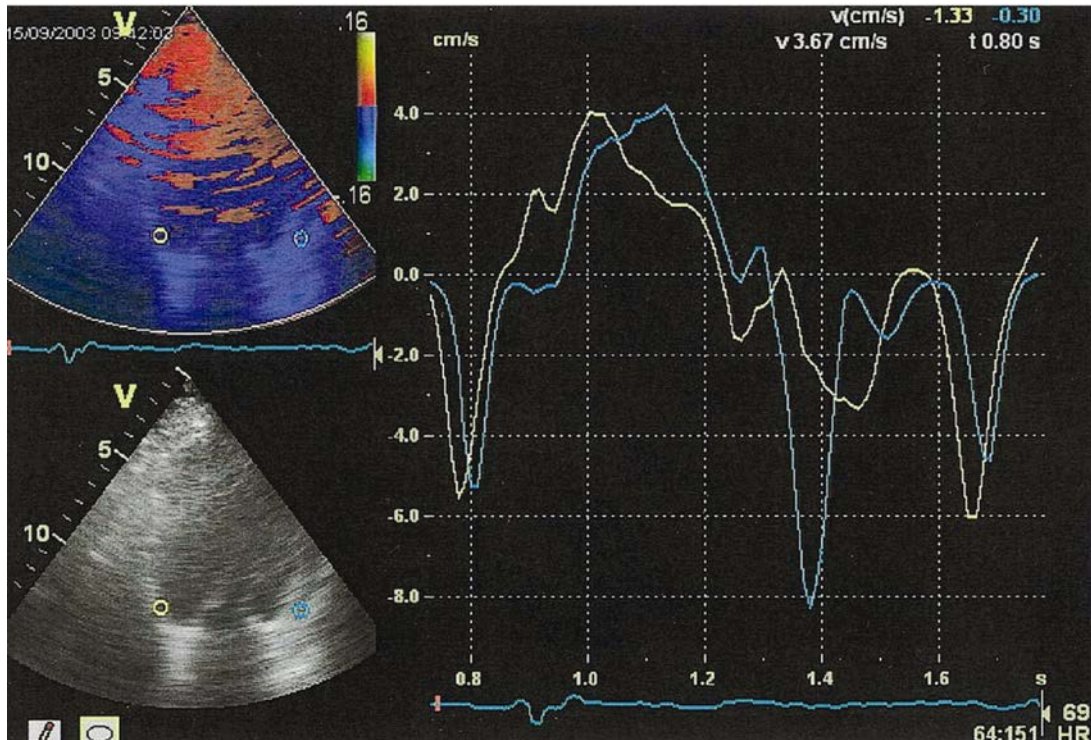
**Двуразмерна ЕхоКГ** - степента на лявокамерна диссинхрония е била изразена количествено чрез двуразмерна ЕхоКГ от апикална четирикухинна позиция<sup>153</sup>. Използват се компютърно генерирани криви на регионалното движение на стената, сравнени чрез математически фазов анализ, базирана на Fourier трансформация. Резултатът представлява количествено измерване на междукामерната диссинхрония. Използвайки този подход при пациенти със значима лявокамерна диссинхрония между септума и латерална стена, може да се предвиди незабавното подобрене на хемодинамиката след имплантация на ресинхронизиращо устройство. При втория подход се използва ехо контраст за оптимизиране на визуализирането на лявокамерната граница<sup>154</sup>. С така оптимизираната лявокамерна граница се определят регионалните промени в стената, съобразени с времето, и се нанасят на карти. На тези карти е определена лявокамерната диссинхрония между септума и латерална стена. Авторите наблюдават бърза редукция на лявокамерната диссинхрония след бивентрикуларен пейсинг, което корелира с бързо покачване на лявокамерната ФИ.

**Тъканен Dopler (TDI)** – чрез него се измерва скоростта на лонгитудиналното движение на стената и позволява сравнение между времето на движение и електрическата активност на сърцето. Могат да бъдат измерени различни параметри, но най-често се използват върховата систолна скорост (peak systolic velocity), времето на началото на систолната скорост (time to onset of systolic velocity) и времето на върхова систолна скорост (time to peak systolic velocity). Тези параметри могат да бъдат получени директно чрез пулсов TDI или чрез използването на цветен TDI, който изисква допълнителна обработка. Чрез пулсов TDI може да бъде изследван само един регион, което отнема много време и е невъзможно едновременното сравняване на сегментите поотделно. Допълнително ограничение на този метод е, че измерванията се влияят от сърдечната честота, натоварването и дишането. Времето на върхова систолна скорост е показател, който се измерва трудно, поради което е малко използван за измерване на ЛК диссинхрония. Две проучвания демонстрират връзката между лявокамерната диссинхрония, измервана с пулсов TDI, и подобрието на симптомите и/или ЛК ФИ след имплантация на ресинхронизиращо устройство, но предсказване на отговор към CRT не е открито<sup>155,156</sup>.

Проучването на Bordachar et al. показва, че лявокамерната диссинхрония, оценена чрез пулсов TDI, корелира с подобрене на сърдечната дейност и редуция на митралната регургитация след СРТ. Penicka et al.<sup>96</sup> използват пулсов TDI и съобщават за 96% сензитивност и 77% специфичност за предсказване на отговора към СРТ.

Няколко проучвания използват цветен TDI за измерване на лявокамерната диссинхрония<sup>99,101,105,156,157,158,159</sup>. Чрез този тип техника могат да се получат изображения чрез графично очертаване на скоростите (velocity tracings) на съкращение на миокарда и допълнително обработка на получената информация (фиг. 3). Повечето от изследванията използват времето на върхова систолна скорост за измерване на лявокамерната диссинхрония. Първоначално усилията са били насочени върху четирикухиното изображение за индетифициране на ЛК диссинхрония, като графичното изображение на скоростите било получено от базален септум и латерални сегменти и било измервано закъснението между тези ехографски структури. Приемало се, че закъснение над 60 msec е предсказващо за бърз отговор към СРТ<sup>100</sup>. Впоследствие към четирикухинния модел били добавени измерването на закъснението между още два сегмента (долен и преден), като закъснението, предсказващо отговор към СРТ, било увеличено на  $\geq 65$  msec<sup>99</sup>. Използвайки този изключващ критерий, сензитивността/специфичността за предсказване на клинично подобрене (дефинирана като подобрене на функционалния клас по NYHA и 6-минутно ходене) била оценена на 80%, а сензитивността/специфичността към ЛК обратно ремоделиране (дефинирана като  $\geq 15\%$  редуция на ЛК краен систолен обем) била 92%. В проучванията си Yu et al.<sup>101,105,156,157</sup>, използвали 12-сегментен модел. Графичното очертаване било на 12 сегмента, като индексът за ЛК диссинхрония бил получен чрез стандартното отклонение на 12-те криви. Полученият индекс на десинхронизация  $\geq 31$  msec бил 96% сензитивност и 78% специфичност за предсказване на ЛК обратно ремоделиране.

Фиг. 3. Четирикухинно изображение на цветен TDI. Представена е тежка лявокамерна диссинхрония, измерена чрез закъснението на върховата систолна скорост на септума (жълта крива), сравнено с латерална стена (зелена крива)



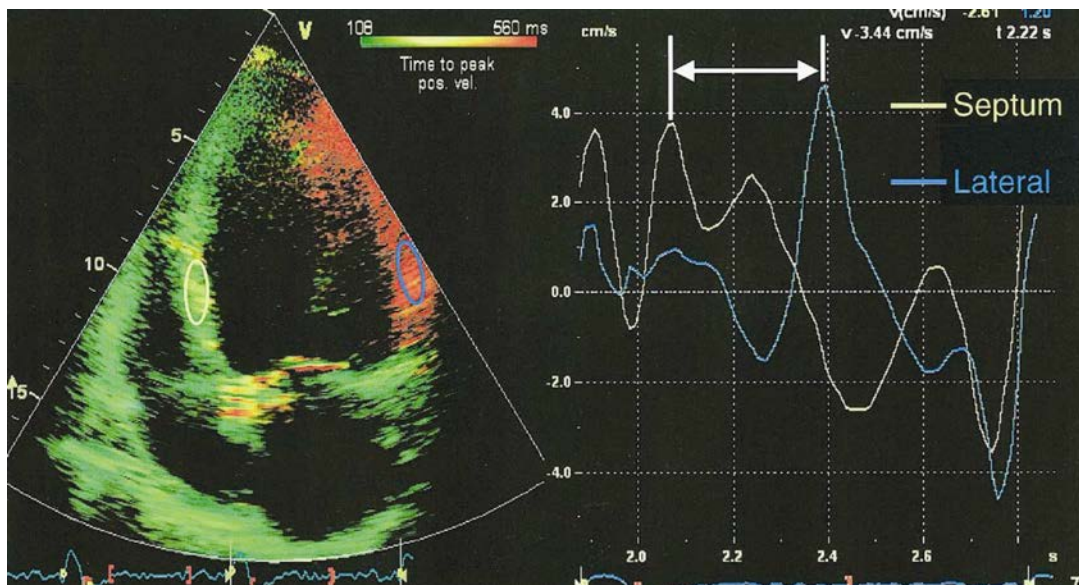
Tissue tracking<sup>81,101,105,159,160,161,162</sup> дава цветно изображение на миокардното движение, позволяващо лесна визуализация на ЛК диссинхрония и регионите на най-късна активация. Sogaard et al.<sup>159</sup> първи въвеждат тази техника, като демонстрират, че закъснението на лонгитодиналната контракция на множество сегменти е свързана с подобрение на ЛК ФИ след СРТ.

Strain and strain rate imaging<sup>81</sup> е техника, която се извършва чрез анализ на цветния TDI и позволява директна оценка на пространството и движението на миокардната деформация по време на систола и се изобразява като процент на сегментно скъсяване на дължината към първоначалната. Основното предимство на този метод е, че позволява разграничаване между активна систолна контракция и пасивно движение. Това е много важно при пациенти с исхемична кардиомиопатия с цикатрициални зони. Независимо от техническите предимства на

strain and strain rate imaging, техниката не е рутинна при оценка на пациенти, подходящи за СРТ. Главните ограничения са: отнемането на много време на извършване на изследването, зависимостта на резултатите от техниката, от опита на изследващия и малката възпроизводимост.

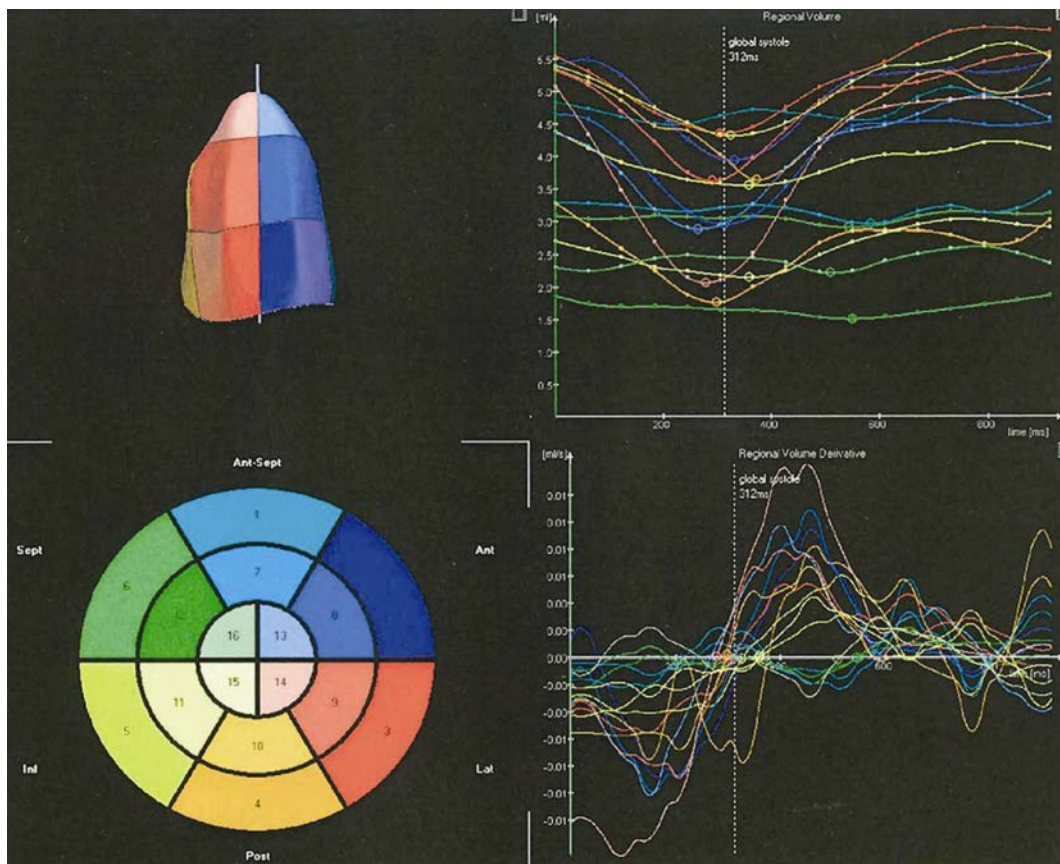
**Тъканно синхронизирано изображение (TSI)** – техника, която използва данните от TDI за автоматично измерване на върховата позитивна скорост (peak positive velocity) и представянето ѝ (фиг. 4) при нормално протичане във времето (в зелено), при леко закъснение (в жълто-оранжево) и при голямо закъснение (в червено). ЛК дисинхрония може да бъде дефинирана като разликата във времето на върховата скорост на срещуположната страна: долносептална към латерална стена (четирикухинен образ), предна към долна стена (двукухинен образ) и антеросептална към задна стена (изображение по дългата ос). TSI е било използвано за оценка при пилотна серия от 29 пациента<sup>163</sup> преди СРТ и бърз отговор (дефиниран като непосредствено покачване на ударния обем с 15%) бил наблюдаван при 21 от тях. Различията във времето на върхова скорост на срещуположната стена било по-високо при пациентите с бърз отговор, отколкото при пациентите без отговор – съответно  $120 \pm 148$  msec срещу  $35 \pm 153$  msec, като дисинхронията между антеросепталната и задната стена има най-голяма възможност за разграничаването на отговарящите от неотговарящите на СРТ. В проучването на Yu et al.<sup>164</sup> се използва TSI при 56 пациента за предсказване на лявокамерното обратно ремоделиране за три месеца със сензитивност 87% и сензитивност 81%.

Фиг. 4. Четирикухинен срез на тъканно синхронизирано изображение (TSI). Чрез цвета е представено закъснението на съкращението на миокарда: зелено – нормално, червено - тежко закъснение

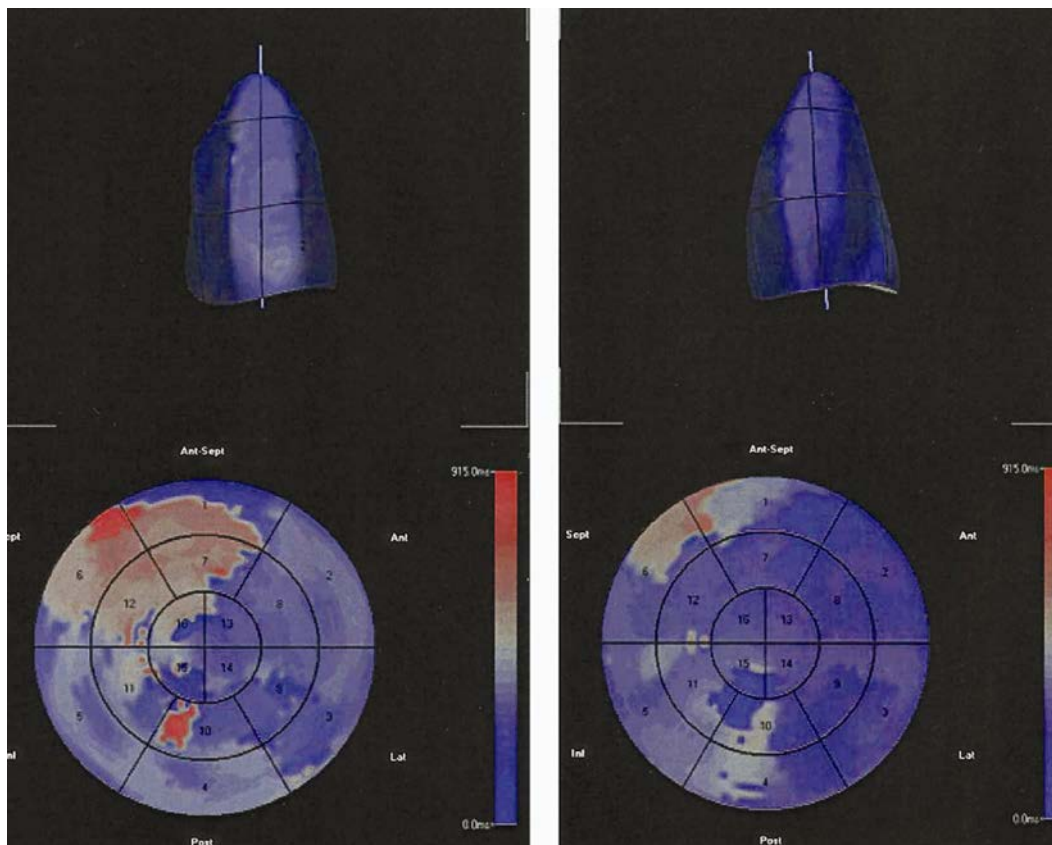


**Триизмерна ехокардиография (3D ЕхоКГ)** – базира се на реконструкцията на множество двуразмерни образи в различни проекции. С този метод с много голяма точност могат да бъдат определени ЛК обеми и ЛКФИ<sup>165</sup>. Анализът на регионалната функция, представена във времето, е важна за определянето на дисинхрония. Серия от диаграми представят промените в обемите на всеки сегмент (обикновено 16 или 17) по време на един сърдечен цикъл (фиг. 5). При синхронизирана контракция на всички сегменти би трябвало да се очаква, че всеки от тях ще достигне минимален обем на почти една и съща точка в сърдечния цикъл. При дисинхрония съществува дисперсия (разпръскване) във времето на точката на минималния обем за всеки сегмент. Степента на тази дисперсия определя тежестта на дисинхронията<sup>166</sup>. Параметърът polar-map по време на лявокамерната контракция е бил развит за улесняване на интерпретацията на данните от 3D ЕхоКГ. Този метод представя регионалната ЛК контракция на приблизително 3000 точки върху ендокардната повърхност (фиг. 6). С помощта на различен цвят се идентифицира регионът с най-късната активация. Zhang et al.<sup>167</sup> използвали 3D ЕхоКГ при 15 пациенти с предварително имплантирано ресинхронизиращо устройство. Когато устройството било изключено, се наблюдавала сигнификантна ЛК дисинхрония, свързана с намаление на ЛКФИ.

Фиг. 5. Триизмерен пълен анализ на обемите на регионалната левокамерна функция (вляво горе) и 16 сегментна реконструкция на лявата камера (вляво долу). Промените в регионалните обеми във всеки от 16-те сегмента е представено горе вдясно. Антеросепталните и септалните сегменти (светлосиньо и зелено) показват лоша функция и сигнификатно закъснение в достигането на минимален обем, сравнени с други сегменти. Долу вдясно е демонстрирана сигнификатна дисперсия във времето на достигане на минимален обем



Фиг. 6. Параметърът *polar-map* демонстрира лявокамерна диссинхрония в реално време на триизмерен образ (долу вдясно и вляво), синият цвят показва ранна активация, а червеният - закъснение в активацията. Лявокамерна диссинхрония е представена в антеросепталния регион преди имплантация на СРТ (долу вляво) и след имплантацията на ресинхронизиращо устройство (долу вдясно)



Дългосрочният отговор към СРТ се оценява главно от клинични или ехокардиографски параметри. Клиничните белези са субективни и плацебо ефект може да бъде наблюдаван в около 40% от случаите<sup>20</sup>. Ехокардиографските параметри могат да бъдат далеч по-обективни. Различни проучвания използват разнообразни ЕхоКГ методи с цел предсказване на отговор към СРТ и наличните данни доказват, че до този момент TDI с 2, 4 или 12-сегментен модел за ЛК диссинхрония е най-добрият метод за тази цел. Все пак проучванията, проведени до момента, са с малък брой участници, различен дизайн и не могат да достигнат до еднакви критерии за отговор към СРТ. Насоките на Европейското кардиологично дружество за СРТ от 2007 г. и 2010 г. също не дават категоричен отговор на това, кои пациенти биха отговорили на този

вид терапия. Все пак ЕхоКГ изследване до този момент се оказва един от най-точните методи за доказване на дисинхрония и предикция към отговор на пациенти със CRT.

### **Методика и техника на имплантация на ресинхронизиращо устройство**

Системата за ресинхронизираща терапия осигурява съкращение на двете камери, което е синхронизирано с предсърдното съкращение, използвайки стандартна техника за пейсиране, комбинирана със специален трети лявокамерен (ЛК) електрод. Ранните проучвания със CRT са били с имплантирани епимиокардни ЛК електроди чрез ограничена латерална торакотомия, използвайки гръдна хирургия. Обикновено епикардно разположеният електрод е бил с висок праг на пейсиране и субоптимална позиция за ресинхронизация. Освен това оперативната техника се извършва под обща анестезия при високорискови пациенти с тежка СН, което допълнително покачва риска за смърт и влошава прогнозата. На настоящия етап имплантирането на ЛК чрез латерална торакотомия се използва много рядко и единствено при невъзможност за трансвенозен достъп или лоша анатомия на коронарния синус.

Системата за ресинхронизираща терапия осигурява съкращение на двете камери, което е синхронизирано с предсърдното съкращение, използвайки стандартна техника за пейсиране, комбинирана със специален трети електрод. Той се имплантира през коронарния синус и се позиционира в сърдечна вена, за да сензира и стимулира ЛК. Следвайки сензирано или пейсирано предсърдно съкращение, двете камери се стимулират, като се синхронизира тяхното съкращение.

Възможни усложнения по време на процедурата са: смърт (0,4%), инфекции, дисекация (0,3 – 4 %) , перфорация на коронарния синус (0,8 – 2 %) и дислокация на ЛК електрод. Останалите усложнения, свързани с имплантацията на CRT система, са сходни като при имплантация на стандартна двукухинна пейсмейкърна система.

## **Благоприятни резултати от CRT**

Лечението с ресинхронизиращ пейсмейкър показва много ползи, като редукция на показанията за диссинхрония, подобрене в глобалната функция на ЛК, намаление на митралната недостатъчност, предотвратяване на влошаването на бъбречната функция, намаляване на нуждите от диуретици. CRT също е единственото лечение, което повишава дългосрочно систолното артериално налягане, откъдето - и органната перфузия. Допълнително, CRT намалява риска от ВСС - ефект, който се наблюдава особено при продължително проследяване, вероятно свързан с подобрената ЛК функция, но и с директна редукция на ритъмните нарушения. Освен това CRT намалява хоспитализациите и смъртността от влошена СН, благодарение на въздействието си върху ЛК функция.

Малко вероятно е всички тези позитивни ефекти да произлизат от един механизъм, въпреки че е възможно да са резултат от намалената диссинхрония.

## **Клинични проучвания, провеждани със CRT**

Първите непълно рандомизирани клинични проучвания са проведени през 1999 г., като тяхната цел е оценка на безопасността на имплантация на ЛК електрод в коронарния синус.<sup>16,17</sup> През следващите няколко години до момента са проведени осем големи рандомизирани клинични проучвания с над 4000 пациента, при които са имплантирани CRT-P или CRT-D (Таблица 1).

Таблица 1

Проучване (брой пациенти)	NYHA Ф.К.	QRS	Синусов ритъм	ICD
MIRACLE (524)	III, IV	$\geq 130$	да	не
MUSTIC SR (58)	III	$> 150$	да	не
MUSTIC AF (43)	III	$> 200$	предсърдно мъждене	не
PATH CHF (42)	III, IV	$\geq 120$	да	не
CONTAК CD (581)	III, IV	$\geq 120$	да	да
MIRACLE ICD (362)	III, IV	$\geq 130$	да	да
PATH CHF II (89)	III, IV	$\geq 120$	да	не
COMPANION (1520)	III, IV	$\geq 120$	да	не
MIRACLE ICD II (186)	II	$\geq 130$	да	да
CARE HF (813)	III, IV	$\geq 120$	да	не

PATH-CHF<sup>17,19</sup> е най-ранното рандомизирано CRT проучване. Според резултатите от него ЛК и бивентрикуларния пейсинг дават сигнификатни хемодинамични ползи, сравнени с ДК пейсиране. MUSTIC<sup>18</sup> е единично сляпо, рандомизирано, кръстосано проучване с две групи – група с ПМ и група със синусов ритъм. Първичната цел на проучването е била оценка на физическия капацитет, който за 12-месечен период се е подобрил и в двете групи. Вторичните цели – качество на живот и функционален клас по NYHA, също показали сигнификатно подобрене при всички пациенти. Това е първото клинично проучване с положителни резултати относно физическия капацитет, но неговият дизайн не включва оценка на смъртността. MIRACLE<sup>20</sup> е първото проспективно двойно сляпо рандомизирано проучване при пациенти с медикаментозно рефрактерна СН. Изследването отчита сигнификатно подобрене както в качеството на живот, NYHA ФК, 6-минутен тест при ходене, фракция на изтласкване, така и при заболяемостта и нивото на хоспитализации. Резултатите от него дават основание на FDA да одобри първото CRT устройство, използвано в проучването (In Sync), за рутинна употреба при тези пациенти. MIRACLE-ICD<sup>21</sup> е с дизайн за оценка на безопасността и ефективността на комбинираното устройство CRT с ICD (CRT-D). Пациентите в групата с активен дефибрилатор били с изключено CRT устройство, а останалите - с включен дефибрилатор и ICD.

Проучването отчита сигнификатно подобрене във ФК и качеството на живот и в двете групи, като резултатите са сравними с тези на MIRACLE. Преживяемостта при двете групи за 6 месеца не се различавала, като не е отчетен проаритмичен ефект на комбинираното устройство. COMPANION<sup>22</sup> е също проспективно мултицентрово рандомизирано клинично проучване, но с дизайн за оценка на заболеваемостта и смъртността при пациенти със CRT. Пациентите били рандомизирани в три групи в съотношение 1:2:2 – контролна на оптимална медикаментозна терапия, група със CRT с група със CRT-D. Комбинираният показател смъртност и хоспитализации е бил сигнификатно понижен с 20% и в двете групи с устройство, в сравнение с контролната група. Липсвала е разлика по този показател относно пациенти с исхемична и пациенти с дилатативна етиология на СН. Смъртността е била намалена с 36% при групата със CRT-D ( $p < 0,003$ ) и с тенденция към намаляване с 24% при групата само със CRT ( $p = 0,06$ ). CARE-HF<sup>23,24</sup> е също мултицентрово рандомизирано проучване за заболеваемост и смъртност при пациенти със CRT със и без дефибрилатор, но е първото проучване, което използва EхоКГ критерии за камерна диссинхрония като критерии за включване при пациенти с QRS комплекс между 120 и 150 msec. Критерии за включване били междукамерно механично закъснение  $> 40$  msec, aortic preejection delay  $> 140$  msec или delayed posterolateral activation. За да бъде включен пациент, то той е трябвало да има два от трите критерия. Пациентите били проследявани 29,4 месеца, като при анализа на данните е установена сигнификатна редукция на комбинирания показател смъртност и непланирани хоспитализации с 37%, а отделно непланираните хоспитализации били понижени с 52%. Не била достигната статистическа достоверност за оценка на EхоКГ методи за ЛК диссинхрония поради факта, че при включването само 18% от пациентите били със QRS комплекс между 120 и 150 msec.

## **Нерешени проблеми при CRT**

### **Липса на отговор към CRT**

Приблизително от  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{1}{3}$  от пациентите, получаващи CRT устройства, се дефинират като нонреспондери, което означава, че

те нямат сигнификатно клинично или функционално подобрение след имплантацията.<sup>25</sup> Различни критерии се използват за дефинирането на отговор към CRT – клинични критерии, ЕхоКГ функционални измервания и промени в обемите, белези за обратно ЛК ремоделиране. Клиничните критерии се определят главно от промяна във функционалния клас по NYHA, точкова система за качество на живот, физически капацитет за 6-минутен тест с ходене, но те не отчитат плацебо ефекта от имплантацията на устройството<sup>26</sup>. С изключение на проучването CARE-HF, останалите големи проучвания са включвали пациенти въз основа на електрически ЕКГ маркери за дисинхрония, но не всички пациенти със широк QRS комплекс имат механична дисинхрония на ЕхоКГ. Yu et al.<sup>27</sup> съобщават, че 75% от пациентите със СН с QRS комплекс > 120 msec имат и данни за дисинхрония от тъканен Доплер. Липсата на отговор при такива пациенти вероятно се дължи на неподходящо избран показател за механична дисинхрония. На този етап липсват изследвания, които да дефинират точните ЕхоКГ параметри на камерна дисинхрония, които ще предскажат отговор към CRT. Единственото мултицентрово, проспективно проучване, имащо за цел да определи ЕхоКГ параметри за отговор към CRT, е PROSPECT<sup>28</sup>. То включва 498 пациента със стандартни индикации за CRT имплантация (NYHA ФК III или IV СН, ЛК ФИ≤35%, QRS комплекс ≥130 msec), при които са изследвани 12 ЕхоКГ параметъра, включващи както конвенционални ЕхоКГ показатели, така и показатели от тъканен Доплер. Нито един от тези 12 показателя за дисинхрония не е успял да предскаже отговор към терапията.

Субоптималната позиция на ЛК електрод в регион, който не е дисинхронен или е с антериорна локализация, може да доведе до незадоволителен отговор към CRT. Антериорната позиция на ЛК електрод може да доведе до влошаване на хемодинамиката, защото това са региони с много ранна активация и по този начин пейсирането на предната стена води до засилване на междукамерната дисинхрония.<sup>29</sup> Високо ниво на бивентрикуларен пейсинг трябва да бъде достигнато при всеки пациент със CRT, като главните пречки за това са висок праг на захващане на ЛК, дислокация на ЛК електрод, дълъг AV интервал, предсърдни аритмии с бърз камерен отговор или чести камерни екстрасистоли.<sup>30</sup> Други причини за липса на отговор са пласиране на електрод на място с намалена виталност на миокарда или цикатрикс и неоптимално AV и VV закъснение. Прекалено късото

AV закъснение (между 100 и 120 msec) може да доведе до намаляване на ЛК пълненето от лявото предсърдие.

Цената на липса на отговор към CRT е неприемливо висока. Ако приемем, че 35% от пациентите с тежка ЛК дисфункция имат разширен QRS комплекс, то от приблизително 14 милиона болни с тежка медикаментозно рефрактерна СН в Европа<sup>31</sup>, 5 милиона ще са подходящи за имплантация на CRT. От тези 5 милиона, 30% (около 1,5 милиона) ще са нонреспондери. При средна цена на устройство около 5000 евро, това прави около 7,5 милиарда евро, похарчени за пациенти, при които не само няма да има полза от лечението, а дори и вреда.<sup>32</sup> При смъртност 0,5% по време на имплантация това са 7500 смъртни случая. В допълнение, потенциалните усложнения, които са около 2,4% (според проучването CARE-HF) - инфекция, дислокация на CRT системата, дисекция на коронарен синус, ще доведат до допълнително финансово натоварване и смъртност. Всички тези факти придават изключителна важност на разграничаването на респондерите от нонреспондерите сред пациентите със СН.

## **I. Пациенти с нисък функционален клас СН (I-II)**

По-голямата част от проучванията за CRT са проведени при пациенти с висок функционален клас (III-IV). По-малко е известно за пациентите с неизявени или леко изявени симптоми на СН. Три големи проучвания са рандомизирали пациенти с нисък функционален клас и имплантирано CRT устройство. В проучването MIRACLE ICD II<sup>33</sup> участват 186 пациента с II Ф.К. СН, ФИ  $\leq 35\%$ , QRS комплекс  $\geq 130$  msec и клас I индикации за имплантация на ICD. На всички било имплантирано CRT-D, като при 85 пациента CRT било включено заедно с ICD, а при останалите 101 били само на ICD. След 6-месечно проследяване, пациентите с включено CRT били с по-голяма редукция в систолния и диастолния обем и показали статистическо достоверно подобрение във функционалния клас СН. Липсвало обаче статистическо подобрение в останалите изследвани показатели – на върховата кислородна консумация, на качеството на живот и дистанцията, преминалата при 6-минутния тест с ходене. Проучването REVERSE<sup>34</sup> е рандомизирано, двойно сляпо проучване при пациенти със синусов ритъм, QRS  $> 130$  ms, NYHA I-II Ф.К., ЛКФИ  $\leq 40\%$ , ЛКДР  $> 55$  mm, включващо 610 пациента. При 15% били имплантирани CRT-P устройства, докато при останалите 85% - CRT-D. Критерий за включване била и липсата на

хоспитализация по повод СН през последните 3 месеца. Пациентите били рандомизирани в съотношение 2:1 с включено към изключено CRT устройство. След 12-месечно проследяване не се наблюдава сигнификатно подобрене във физическия капацитет между двете групи. Степента на обратно ремоделиране в групата на включено CRT е сигнификатно по-висока, проявена като по-ниски ЛК систолни и диастолни обеми и по-висока ФИ. European-REVERSE<sup>35</sup> е европейска кохорта от 262 пациента от същото проучване, проследени за 24 месеца. За този период от време пациентите с включено CRT били с по-малко клинично влошаване и подобрене в ЛК функция. Освен това било отчетено и намаление в комбинирания показател ниво на хоспитализации по повод СН и смърт.

MADIT-CRT<sup>36</sup> е най-голямото изследване за с I (15%) и II (85%) Ф.К. СН, включващо 1820 пациента със синусов ритъм, QRS  $\geq$ 130 msec и ФИ  $\leq$ 35%, рандомизирани към ICD срещу CRT-D. За период от 2,4 години събитията, свързани със СН, били понижени с 41% в групата с CRT-D, но липсвала разлика в смъртността при двете групи – около 3%.

Въз основа на тези проучвания обновените препоръки на ESC<sup>9</sup> включи имплантирането на CRT при пациенти със средностепенна форма на СН като клас I (ниво на доказателственост A) за намаление на заболяемостта и прогресията на заболяването.

## **II. Пациенти с хронично предсърдно мъждене**

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-често срещаната аритмия, изискваща хоспитализация, и засяга около 0,4% от общата популация<sup>112</sup>. Понастоящем повече от 2 милиона пациенти в САЩ страдат от ПМ<sup>113</sup>. Тази аритмия е свързана с повишение на смъртността от 1,5 до 1,9 пъти<sup>114</sup>. Наличието на ПМ при пациенти със СН нараства с повишение на класа на СН<sup>115,116,117,118,119,120,121,122</sup>. При пациенти със New York Heart Association (NYHA) клас I честотата на ПМ е по-малко от 5%<sup>117,123</sup>, като пациентите с функционален клас IV честотата надвишава 50%<sup>115,116,117</sup>. В проучването Digitalis Investigation Group (DIG), където по-голяма част от пациентите са с функционален клас NYHA II – III, годишната честота на новопоявила се надкамерна аритмия, включващо и ПМ, е била 4,3 – 4,9%<sup>124</sup>. В проучването Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT) участват пациенти с функционален клас по NYHA II, III и IV, като годишните инциденти от пристъпи на ПМ са били 4% в групата на

кордарон и 8% в плацебо групата<sup>121</sup>. В проучването Prospective Randomized Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME-II) пациентите с NYHA функционален клас III и IV, 9% от участниците, които са били първоначално в синусов ритъм, получават пристъп от ПМ за среден период от 3,4 години<sup>125</sup>.

Неврохормонални, електрофизиологични и механични промени, наблюдаващи се в условията на СН, провокират появата и персистирането на ПМ. От друга страна, ПМ води до промени, свързани с поява и утежняване на СН.

### **СН води до ПМ**

СН променя структурно и електрофизиологично предсърдията. Електрическото ремоделиране на предсърдията включва понижение на предсърдния рефрактерен период, понижена предсърдна проводимост и повишена хетерогеност на предсърдна реполяризация. Тези промени допринасят за поява и развитие на ПМ.<sup>126,127</sup> В допълнение, пресорният и обемният свръхтовар на предсърдията води до механично разтягане на тъканите, което предизвиква повишаване на честотата на аритмиите чрез пусков механизъм на тригериране.<sup>128,129,130</sup>

Неврохормоналната активация, която се наблюдава в условията на СН, може да доведе до синтез и деградация на екстрацелуларен матрикс.<sup>129,130,131</sup> За пример може да се посочи активирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, която предизвиква фиброза на екстрацелуларния матрикс<sup>132</sup>, вероятно поради повишените нива на ангиотензин II.<sup>129,133</sup> Тази интерстициална фиброза може да доведе до хетерогеност в предсърната реполяризация и проводни аномалии, които предразполагат появата и развитието на ПМ.<sup>126,134</sup> Други неврохормонални промени, като например активация на симпатиковата нервна система, могат да предизвикат ПМ чрез въздействие върху пресърдните рефрактерни свойства и предизвиквайки предсърна ектопия.<sup>129</sup>

Ремоделирането на предсърдните йони канали, които водят до промяна на различни йони потоци в миокарда, са демонстрирани при експериментални модели на СН.<sup>126</sup> Това включва повишение на Na-Ca поток от йони, понижение на L-тип калциев йонен поток и редуцира K потоци.<sup>134,135</sup> Тези промени водят до промяна в скоростта на предсърната проводимост, повишават тригерната активност и могат да бъдат пусков или поддържащ механизъм при ПМ.

## ПМ води до СН

ПМ може да понижи лявокамерната систолна функция и да влоши СН при лош контрол на сърдечната честота, нерегулярен камерен отговор и загуба на предсърдна систолна активност.<sup>129,136</sup> Загубата на предсърдно-камерна синхронизация може да предизвика нарушение в диастолното пълнене и да повиши средното диастолно предсърдно налягане, което води до понижение средно на 20% от сърдечния дебит. Доказано е, че нерегулярният камерен отговор може да предизвика повишение на дяснопредсърдното и пулмоналното капилярно налягане, както и да понижи сърдечния дебит, независимо от добрия контрол на сърдечната честота (СЧ).<sup>113,138,139</sup>

Наблюдавано е ремоделиране в йоните канали, водещо до понижение на Са йонен поток и Са свръхтовар.<sup>126,135</sup> Промяната в проводимостта и комуникацията между миоцитите при пациенти с ПМ води до промяна в интегрални мембрани протеини на йоните канали като конексин.<sup>140</sup> Неврохормоналната активация, включваща повишено циркулиране на катехоламини и активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, води до промяна в експресията на растежни фактори. За пример, пациентите с ПМ в сравнение с пациенти в синусов ритъм, имат високи нива на натриуретичен пептид и ендотелин (силни вазоконстриктори и миоцитни растежни фактори).<sup>113,129,141</sup>

## Имат ли пациентите със СН и хронично ПМ толкова ползи, колкото пациентите със СН и синусов ритъм от CRT терапията?

Molhoek et al.<sup>142</sup> проучват клиничния отговор и нивото на преживяемост при пациенти със СН и хронично ПМ, подложени на CRT терапия, сравнени с пациенти със СН и синусов ритъм. На 60 пациента с функционален клас III или IV по NYHA (30 в ПМ и 30 в синусов ритъм), лявокамерна ФИ <35%, продължителност на QRS комплекса >120 msec и ляв бедрен блок бил имплантиран двукухинен електрокардиостимулатор. След двугодишно проследяване и при двете групи имало сигнификатно подобрение на NYHA функционален клас, Minnesota Quality of Life скор и 6-минутния капацитет при ходене още след шестия месец. Броят на неотговорилите към терапията (nonresponders) бил по-висок в групата на пациентите с ПМ. Независимо от по-високото ниво на неотговорилите към терапията при групата с ПМ, и двете групи имали еднаква дългосрочна преживяемост. Пациентите с ПМ

демонстрират еднакви ползи от CRT терапията, сравнени с пациентите със синусов ритъм.

### **Колко важен е адекватният контрол на СЧ и каква е ролята на аблацията на AV възела за извършване на адекватно двукухино електрокардиостимулиране?**

В своето проучване Gasparini et al.<sup>45</sup> открили, че само от 40 до 50% от пациентите с ПМ получават адекватно двукухино захващане на импулса (произволно дефинирано като 85% за 2 месеца), независимо от фармакологичните агенти и начина на програмиране на електрокардиостимулатора. В допълнение, само пациенти с ПМ, при които AV възелът е бил подложен на аблация, демонстрират доказателства за обратно ремоделиране (повишена лявокамерна ФИ, понижен диастолен размер). Те показват, че при пациенти, които са подложени на аблация на AV възела, отговорът към CRT терапия е много лош (< 20%)<sup>45</sup>. Това може би се дължи на липсата на сляти или псевдосляти комплекси при аблацията на AV възела, адекватният контрол на камерната честота и на възможното регулиране на ритъма.<sup>45</sup> Важно е аблацията на AV възела да се извърши след успешна имплантация на CRT и постигането на адекватен и стабилен праг на пейсиране поради възможността за неуспех при имплантацията, която в големите центрове е сведена до 10% от всички случаи.

Друг важен аспект е продължаващото антикоагулантно лечение с индиректен перорален антикоагулант при пациентите с ПМ и извършена аблация на AV възела. CRT терапията може да доведе до редукция на митралната регургитация или спонтанно възстановяване на синусов ритъм. Не съществуват точно данни какъв процент от пациентите, подложени на CRT терапия, възстановяват синусов ритъм, но дори и при възстановяването му не се препоръчва спиране на антикоагулантното лечение.

### **Рандомизирани проучвания и метаанализи за CRT при хронично предсърдно мъждене**

Рандомизираните проучвания за CRT обикновено изключват пациентите с хронично предсърдно мъждене (ХПМ). Това е в контраст с честотата на пациентите с трайно предсърдно мъждене и CRT в съществуващите регистри в Европа<sup>37</sup>. Според тези регистри около 1/5 от имплантираните CRT, на този етап, са при такива пациенти. Причините, поради които пациентите с ХПМ, СН и камерна дисинхрония се изключват от проучванията, са по-

високата средна възраст, коморбидността и по-лошата прогноза, сравнени с тези в синусов ритъм.<sup>38</sup>

Някои пациенти с ХПМ могат да възстановят траен синусов ритъм след продължително лечение със CRT или след успешна аблация на пулмонални вени.<sup>39</sup> До момента няма проучвания, които да сравняват контрола на ритъма срещу контрола на сърдечната честота при такива пациенти. Съществува консенсус, че пълното камерно захващане (над 95%) подобрява прогнозата и клиничната полза. Често обаче фармакологичните средства са недостатъчни и е необходимо създаването на пълен AV блок чрез аблация на AV възела.<sup>40</sup>

Съществува регистър, включващ пациенти с ХПМ<sup>41</sup>, няколко малки проспективни проучвания<sup>42,43</sup> и метаанализ<sup>44</sup>, които дават ограничени данни за влиянието на CRT върху смъртността при тази група. По-голямата част от пациентите в метаанализа били подложени на аблация на AV възела. Данните от голям регистър<sup>45</sup> показват, че при продължителна терапия със CRT след аблация AV възел, постигнатото подобрение в ЛК функция и физическия капацитет, а вероятно и редуцията на смъртността, са сравними с това при пациентите в синусов ритъм и CRT. На този етап са необходими големи рандомизирани проучвания, които да потвърдят тези наблюдения.

### **III. Сърдечна ресинхронизираща терапия (CRT) със или без кардиовертер дефибрилатор (ICD)**

Кардиовертер дефибрилаторите са доказали значителната полза върху намалението на смъртността при превенция на внезапната сърдечна смърт (ВСС) при пациенти с предишни камерни аритмии.<sup>143</sup> Проучването SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure)<sup>144</sup> е било проведено, за да отговори дали ICD устройствата имат предимство пред медикаментозната терапия с прибавен кордарон или оптимална терапия без кордарон (групата на плацебо). Резултатите от анализа показаха, че при пациенти с понижена фракция на изтласкване (ФИ), без анамнеза за предишни камерни аритмии, имплантацията на ICD устройство води до ефективна превенция на смъртността (23% понижаване на релативния риск и 7,2% понижаване на абсолютния риск), независимо от причината, довела до СН. Такава полза не била доказана при групата на оптимална терапия плюс кордарон, чиито резултати били сходни с групата на плацебо.

### **Има ли предимство CRT/ICD спрямо CRT терапията?**

Типичният пациент, подходящ за CRT терапия, е с висок риск за развитие на ВСС. Рискът сигнификатно се намалява след имплантация на CRT, но не се предотвратява напълно<sup>145,146</sup>. Всички тези факти поставят въпроса, научно обусловено ли е имплантиране на устройство, комбиниращо CRT функция с ICD функция. Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION)<sup>22</sup> е единственото рандомизирано проучване, оценяващо преживяемостта и честотата на хоспитализации при пациенти със CRT, CRT-ICD или оптимална медикаментозна терапия. Проуването включвало 1600 пациента (при първоначално планирани 2200), които били рандомизирани в три групи: 1) на оптимална медикаментозна терапия - 20% от цялата популация; 2) само CRT терапия (CRT – P) – 40% и 3) CRT/ICD терапия (CRT – D) – 40%. Комбинираната крайна цел – смъртност и честота на рехоспитализации, била по-ниска с 20% при двете групи с електрически устройства, спрямо групата с медикаментозно лечение. Не била открита разлика в комбинираната крайна цел между групата със CRT – P и групата CRT – D, което подсказва, че прибавянето на ICD към CRT терапията няма допълнителна полза. При сравняването на трите групи поотделно обаче спрямо показателя смъртност, била регистрирана 36% редукция в групата на CRT - D и само 20% редукция при групата със CRT спрямо медикаментозна терапия. Проучването COMPANION има три важни методологични ограничения. Първото е високото ниво на преминаване на пациенти от една към друга група (crossover). Второто – преждевременното прекратяване на проучването след средно 14 месеца проследяване, довело до увеличаването на ползите в едната група спрямо другата. Третото ограничение е липсата на точен анализ между двете групи, който да демонстрира предимство на едната спрямо другата. Проучването Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE - ICD)<sup>21</sup> е с дизайн да оцени безопасността и ефикасността на комбинираните CRT устройства с ICD. Групата на пациентите с активен дефибрилатор и без биветрикулен пейсинг ( $n = 182$ ) била сравнена с група с активен CRT и ICD ( $n = 182$ ). От гледна точка на клиничните ползи, резултатите били еднакви с MIRACLE<sup>20,147</sup> – проучване, което сравнявало CRT спрямо оптимална медикаментозна терапия. Преживяемостта на 6-ия месец не се различавала между двете групи, като не били наблюдавани проаритмични ефекти. Резултатите от проучването били в подкрепа

на безопасността и ефикасността на комбинираната CRT/ICD терапия.

### **Кои пациенти са подходящи за комбинирана CRT/ICD терапия?**

Целта на изследването CONTAK – SD<sup>147</sup> е била да определи, коя подгрупа пациенти с имплантиран вече CRT биха имали най-голяма полза от добавянето на ICD функция. Пациентите в проучването ( $n=581$ ) отговаряли на следните показатели: имплантиран CRT/ICD, СН клас II до IV по NYHA, QRS продължителност  $\geq 120$  ms и клас I или II индикации за имплантиране на ICD. Данните от проучването били анализирани ретроспективно 6 месеца след имплантирането на устройството. За тези 6 месеца при 14% от пациентите е било необходимо да се включи ICD функцията. Два независими предиктора били идентифицирани – анамнеза за спонтанна постоянна камерна аритмия и сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA, като приблизително  $\frac{1}{4}$  от последната група получили дефибрилация в рамките на 3 месеца от проследяването. Изводите от проучването били, че СН клас IV е силен независим предиктор за полза от имплантацията на комбинирано CRT/ICD устройство.

### **Какво е мястото на комбинираната CRT/ICD терапия при пациенти с нисък функционален клас СН?**

Проучването MIRACLE – ICD II<sup>33</sup> е двойно сляпо, рандомизирано и има за цел да оцени комбинираната терапия с CRT/ICD при пациенти с по-нисък клас сърдечна недостатъчност – II по NYHA. В проучването са включени пациенти на оптимална медикаментозна терапия с лявокамерна фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ , QRS комплекс  $\geq 130$  ms и клас I индикации за имплантация на ICD. Групата на контролите ( $n = 101$ ) включва пациенти с активен ICD и изключен CRT, а CRT групата ( $n = 85$ ) била с активен ICD и включен CRT. На 6-ия месец, сравнени с контролната група, пациентите с активен ICD и включен CRT имали сигнификатно подобрене в стойностите на камерния ремоделиращ индекс, лявокамерните систолни и диастолни обеми и лявокамерната ФИ. Подобвени били още класът СН по NYHA и комбинираният клиничен отговор. Липсвала сигнификатна разлика при 6-минутния тест с ходене и качеството на живот между двете групи. Изводите от проучването били, че CRT не подобрява физическия капацитет, но сигнификатно подобрява сърдечното ремоделиране и функция след 6-ия месец.

### **Ефективна ли е CRT/ICD терапията от ценова гледна точка?**

Ценовата ефективност на един вид терапия са здравните ползи, получени след прилагането ѝ, да надвишават цената ѝ. Най-общо, в САЩ е прието, че ако едно лечение струва от \$50 000 до \$100 000 и дава една година качествен живот – 1 QUALY (quality-adjusted life-years), то е ценово ефективно. Комбинираното CRT/ICD устройство струва около \$30 000, но допълнително може да нарасне при смяна на генератора, след смяна на батерията (от 5 до 6 години живот), възможна ревизия на електрода или други усложнения. Към цената на лечението трябва да се прибави и цената на медикаментите за СН, задължително съпътстващи лечението с CRT/ICD. При анализ на данните от проучването COMPANION<sup>150</sup> при пациентите до 65 години самостоятелната CRT терапия е ценово ефективна, спрямо оптималната медикаментозна терапия. Тенденцията за ценова ефективност, но в по-малка степен, се запазва и при CRT/ICD терапията, сравнена със самостоятелната CRT терапия, като цената на 1 QUALY възлиза на около \$43 000 при пациенти с умерено тежка към тежка СН. При групата на пациентите с очаквана лоша дълготрайна преживяемост (комбинация от напреднала възраст, коморбидност и тежка степен на СН) липсва ценова ефективност<sup>151</sup>. На сегашния етап (2011 г.) пейсмейкърните системи тип CRT/ICD са на значително по-ниски цени в сравнение с 2007 г., когато е проведено проучването, което прави този тип терапия значително ценово ефективна.

Въпросите, свързани с комбинираната CRT/ICD терапия, са все още дискуссионни поради малкото на брой проучвания, третиращи тези проблеми. Като се има предвид, че пациентите с умерена и тежка СН умират често от ВСС, подобрението на функционалния клас по NYHA вероятно е свързано с висока честота на камерни аритмии и CRT трябва да се комбинира с ICD. От друга страна, предварителните проучвания показват, че обратното ЛК ремоделиране, наблюдавано при пациенти, отговарящи на CRT терапия, води до намаляване на камерните аритмии<sup>12</sup>. Също така индукцията на камерни аритмии била по-малка след имплантирането на CRT устройство.<sup>148</sup> Препоръките на ACC/AHA за лечение на сърдечната недостатъчност от 2005 г. са за имплантиране на комбинирано CRT/ICD устройство само при пациенти, имащи индикации и за двете. Изглежда, че пациентите с тежка клас IV СН, без индикации за ICD, също биха имали полза от този вид комбинирана терапия.

Нерешените въпроси, свързани със сърдечната ресинхронизираща терапия, продължава да бъдат голямо предизвикателство. Въпреки огромния брой проучвания и имплантирани устройства, все още липсва отговор, кои пациенти са подходящи за този тип лечение и защо около 30% от пациентите не отговарят задоволително на терапията. Не е ясно какво трябва да бъде клиничното поведение при липса на отговор – имплантация на допълнителен електрод, смяна на водещата камера, препрограмиране на устройството, аблация на AV възел при пациенти с ПМ или друг подход. Липсва яснота при кои пациенти устройствата трябва да бъдат комбинирани с ICD.

На този етап в България има ограничен брой публикации и съобщения на тази тема. Няма обобщен анализ за подбора и проследяването на пациенти със сърдечна недостатъчност, при които е проведена ресинхронизираща терапия, която не се прилага с необходимия обем и е слабо застъпена като методика. За пръв път в България ресинхронизираща система на пациент с тежка медикаментозно рефрактерна СН е имплантирана в болница „Света Екатерина” – София, през 2002 г. от автора на дисертацията. Оперативната интервенция е успешна, а пациентът е респондер. От тогава до този момент (2011 г.) са имплантирани над 300 ресинхронизиращи устройства, а тази дейност е рутинна.

## **Цели и задачи**

### **Цел**

Целта на проучването е създаване на алгоритъм и ясни критерии за подбора, прилагането и проследяването на пациенти със сърдечна недостатъчност, рефрактерни на медикаментозна терапия и имплантирана система за CRT.

С оглед постигането ѝ е необходимо да се разрешат следните задачи:

1. Изследване на показателя преживяемост в проучваната група и определяне на субгрупи, които биха имали по-съществена полза от лечението със CRT.
2. Проучване на различните показатели и тяхното влияние върху показателя преживяемост.
3. Определяне на най-подходящата анатомична локализация на ЛК електрод, която би дала най-голяма вероятност за положителен отговор към терапията.
4. Сравняване на двата типа ресинхронизираща система Frintier I и Frontier II.
5. Дефиниране на предиктори, които предсказват отговор към терапията.
6. Определяне на ролята на МР като показател за подбор на пациенти и проследяване на промяната и във времето след имплантацията на CRT.
7. Определяне на показатели от TDI, корелиращи с подобрене на показателите на СН.

## **Материали и методи**

Проучването е ретроспективно и включва общо 106 пациента, хоспитализирани в УНСБАЛ “Св. Екатерина” – София, за периода от 2004 г. до декември 2008 г. Всичките пациенти са със сърдечна недостатъчност, рефрактерна на медикаментозна терапия, отговарящи на III-IV Ф.К. по NYHA. Етиологията на пациентите е дилатативна кардиомиопатия или исхемична кардиомиопатия.

Електрокардиографски критерии: основен синусов ритъм със или без пристъпно предсърдно мъждене (ППМ). Широк камерен комплекс над 120 msec под формата на ЛББ или ДББ или тесен камерен комплекс с доказана ТДЕхоКГ асинхронност на камерната контракция.

Ехокардиографски критерии: ФИ на ЛК  $\leq 35$  %, ТДР на ЛК  $\geq 55$  mm.

Изключващи критерии:

1. Хронично предсърдно мъждене.
2. Пациенти с исхемична кардиомиопатия, при които не е провеждана реваскуларизация.
3. Пациенти, отговарящи на I-II Ф.К. по NYHA.

При всичките пациенти е проведена инвазивна диагностика – селективна коронарна ангиография (СКАГ) и вентрикулография на лява камера (ЛВГ).

При всички пациенти е проведено пълно физиаклно изследване, ЕКГ, Rö–графия сърце – бял дроб, рутинна параклинка, конвенционална ехокардиография – ЕхоКГ, и при 83 е извършена ЕхоКГ с тъканен Доплер – ТД ЕхоКГ.

При всички пациенти е провеждана максимална медикаментозна терапия с бета–блокери, АСЕ–инхибитори, бримков диуретик.

Клинична характеристика:

От включените в проучването 106 пациента преобладават мъжете – 86 пациента или 81,01% , и 20 жени – 18,86%. Преобладава процентът на пациентите с ДКМП – 71 (66,98%) и съответно ИДКМП 35 (33%). По отношение на тежестта на СН – 60 пациента са в III ФК по NYHA (56,60%) и 46 (37,73%), съответно в III – IV ф кл. (Таблица 2).

*Таблица 2. Обща клинична характеристика на всички пациенти, включени в проучването*

Брой	106
Възраст	50.5 (от 23 до 78 г.)
Мъже	86 (81.01 %)
Жени	20 (18.86 %)
СН III ФК по NYHA	60 (56.60 %)
СН III-IV ФК по NYHA	46 (37.73 %)
ДКМП	71 (66.98 %)
ИДКМП	35 (33.01 %)

ЛББ с камерен комплекс > 120 ms	89 (83.96 %)
ДББ камерен комплекс > 120 ms	2 (1.88 %)
Тесен камерен комплекс	15 (14.15 %)
Митрална недостатъчност –III-IVст.	65 (61.32 %)

Сравнени с ЕКГ характеристиката, преобладават пациентите с ЛББ - 89 (83,96 %), съответно с ДББ са незначителен процент – 2 (1,88%) и при тесен камерен комплекс - 15 пациента (14,15 %).

### **Пласиране на лявокамерния електрод според анатомичната характеристика на коронарния синус**

Анатомичаната характеристика на коронарния синус се определя най-често интрапроцедурно с ретроградна венография. Прицелният съд за имплантация на лявокамерния електрод отговаря анатомично за стимулация на свободната стена на лявата камера. Ангиографски се определя в LAO – 35 – 40° проекция, отговаряща на 3 часа.

Преобладават пациентите с оптимално анатомично добро пласиране на ЛК електрод - 64 (60%). При 34 (32%) пациента електродът за стимулация на ЛК е пласиран в **LMV**- left marginal vein и при двама пациента се е наложило ЛК електрод да се пласира в **AIV** - anterior interventricular vein. При 6 (6%) пациента анатомията на коронарния синус не позволява да се въведе по венозен достъп лявокамерен електрод (Таблица 3.)

*Таблица 3. Пласиране на лявокамерния електрод според анатомичната характеристика на коронарния синус*

<b>AIV</b> - anterior interventricular vein	<b>2 (2 %)</b>
<b>LMV</b> - left marginal vein	<b>34 (32 %)</b>
<b>PVLV</b> - posterior veinof the left ventricle	<b>64 (60 %)</b>
<b>Erymiocarden lead</b>	<b>6 (6 %)</b>

### Характеристика на вида ресинхронизиращ електрокардиостимулатор – CRT

Използвани са два модела ресинхронизиращи устройства за стимулация. При 52 (49,09%) пациента е имплантирана ресинхронизираща система модел Frontier I, при който електродите, стимулиращи лява и дясна камера, са свързани с един общ конектор в стимулатора и по този начин те се определят като един общ електрод. Този вид електрокардиостимулатор не дава възможност да се извършва отделно препрограмиране на прага на стимулация за всеки един електрод и не може да се извърши препрограмиране на V-V времето. Другият модел стимулатор, използван в проучването, е Frontier II и Stratus, и са имплантирани при 54 пациента (50,94 %). Тези модели стимулатори дават възможност да се извършва самостоятелно препрограмиране и на трите електрода, да се променят поляритета на стимулация и A-V и V-V времето според ехокардиографските параметри (Таблица 4).

Таблица 4. Характеристика на вида ресинхронизиращ електрокардиостимулатор – CRT-P.

Frontier I	52 (49,09%)
Frontier II и Stratus	54 (50,94%)

Постпроцедурно всички пациенти се проследяват в рамките на 12 месеца.

1-ви ден след имплантация на CRT - 12 отв. - ЕКГ. Телеметрия и измерване на параметрите на стимулация и сензиране на стимулиращите електроди на дясно предсърдие (ДП), дясна камера (ДК) и лява камера (ЛК).

Стандартна – ЕхоКГ.

Ренгенография сърце – бял дроб.

Коригиране на медицинската терапия.

- 2-ри ден след РТ – 12 отв. – ЕКГ, стандартна ЕхоКГ и измерване на основните ЕхоКГ параметри (ФИ на ЛК, ТДР на ЛК, ТСР на ЛК, митрална инсуфициенция, перикард), Препрограмиране на VV

времето и AV времето с ЕхоКГ контрол според размера на митралната инсуфициенция.

- на всеки 3 месеца – 12 отв. ЕКГ, телеметрия и измерване на параметрите на стимулация и сензиране на ЛК, ДК и ДП., ТД - ЕхоКГ проследяване чрез модифициран ST.MARY'S PROTOCOL, Ренгенография сърце – бял дроб.

Основни параметри за проследяване:

1. Хроничен праг на стимулация и сензиране на ЛК.
2. Хроничен праг на стимулация и сензиране на ДК.
3. Хроничен праг на стимулация и сензиране на ДП.
4. ФИ на ЛК по Симпсон.
5. Обеми на ЛК.
6. Размери на ЛК.
7. ФК на СН по NYHA.
8. Ширина на камерния комплекс.
9. Ренгенография сърце – бял дроб – промяна на сърдечния индекс
9. Хоспитализации.
9. Смъртност.

Диагностични методи:

- ЕКГ - 12 отв.
- ЕхоКГ и ТД - ЕхоКГ (тъканен Доплер) - модифициран ST.MARY'S PROTOCOL (Изследването е осъществено с Aloka á 10 и Acuson Sequoia, като off-line анализ с цветен тъканен Доплер е правен само с Aloka á 10). Подчертани са критериите за асинхрония. Като големи критерии приемаме данните за вътрекамерна асинхрония: стандартната девиация на времето до пиковата систолна скорост в 12 сегмента, **SD-Ts > 34,5 msec**; времето между най-ранния и най-късния сегмент, **Latest Ts- Earliest Ts > 105 msec**; наличие на повече от 2 сегмента с време до пиковата систолна скорост, **Ts > 105 msec**. Като малки критерии приемаме данните за интервентрикуларна асинхрония и намалено време на ЛК пълнене. Като ЕхоКГ показания за РТ приемаме наличие на 2 големи, 1 голям + 3 малки критерия; в много индивидуални случаи - наличие на 4 малки критерия. Като белези за реверсивно ремоделиране приемаме намаляване на тСО

>15%, повишаване на ФК, повишаване на ФИ с >5%. Данните са обработени статистически (SSPS10) с ниво на статистическа значимост при  $p < 0,05$ .

- Предоперативна - инвазивна диагностика – СКАГ и ЛВГ - RAO – 30°.

Предоперативна подготовка:

Пациентите предварително се запознават с вида, формата и прогнозата на заболяването и метода на прилагане и извършване на CRT. Подробно се обясняват евентуалните рискове и усложнения по време и след имплантацията на CRT. В писмен вид се дава информирано съгласие, което се подписва от пациента в присъствието на оператора и медицинска сестра.

Предварително се подготвя оперативното поле – избръсване при необходимост на кожата и почистване. Поставяне на периферна венозна линия. Извършване на проба за алергия към антибиотици и анестетици. При пациенти, приемащи орални антикоагуланти (синтром), медикаментът се спира 3-4 дни преди процедурата, при необходимост се замества с директни антикоагуланти (хепарин).

### **Имплантация на ресинхронизираща система за стимулация**

Процедурата се извършва с локална анестезия, при съответни индикации или при желание на пациента може да се извърши с венозна анестезия. Извършва се малък разрез в близост до рамото, успоредно на ключицата. По венозен път с рентгенов контрол се въвеждат последователно три електрода до сърцето. Два стандартни електрода, пласирани съответно в ДК и ДП. Един специален електрод, стимулиращ ЛК. Електродът, стимулиращ ЛК, се въвежда във венозната система на сърцето (коронарен синус). Имплантира се електрокардиостимулаторът, раната се зашива без външни конци и се поставя стерилна превръзка.

По време на процедурата непрекъснато се проследяват – ЕКГ, артериално налягане и пулс.

Интраоперативни процедури:

- Антероградна венография на коронарния синус в проекция - LAO – 30° (извършва се при необходимост тогава, когато анатомията на коронарния синус създава затруднения при антероградно катетеризиране, особено при пациенти, при

- които е провеждана сърдечна оперативна хирургия – аортокоронарен байпас или имплантация на сърдечни клапи).
- Катетеризиране ретроградно на коронарния синус и въвеждане на интродюсер, отговарящ на съответната анатомия.
  - Ретроградна венография на коронарния синус.  
Съществуват два основни метода на ретроградно визуализиране на коронарния синус: obturационна ретроградна венография, която се осъществява с obturационен балон, и необтурационна ретроградна венография - без балон. Obturационната ретроградна венография често създава усложнения, като травма на коронарния синус или руптура на същия, които компрометират процедурата и често това налага преустановяване на имплантацията. Ние предпочитаме необтурационната ретроградна венография. При случаите, когато не може да се изясни достатъчно ясно анатомията на коронарния синус или да се визуализира анатомията на прицелния съд, се използва obturационният метод.
  - Въвеждане на електрода, стимулиращ ЛК, с прицелен съд – постеро–латерален или латерален клон и пласиране на място с оптимално добри параметри на стимулация и сензиране. (при липса или невъзможност да се въведе електродът в постеро–латералния или латералния съд се търси оптимално добрия клон, отиващ максимално близо до латералната стена на ЛК, според анатомията на коронарния синус). Задължително се измерва стимулация на френичния нерв, особено при имплантация на униполярен стимулиращ електрод.
  - Въвеждане на електрода, стимулиращ ДК, в стандартна позиция (върха на ДК) или изходния тракт на ДК (ИТДК) и пласиране на място с оптимално добри параметри на стимулация и сензиране на ДК.
  - Въвеждане на електрода, стимулиращ ДП, в стандартна позиция (апендикс на ДП) и пласиране на място с оптимално добри параметри на стимулация и сензиране на ДП.

## Следоперативни процедури

1-ви ден:

- 12 отв. - ЕКГ.
- Телеметрия и измерване на параметрите на стимулация и сензиране на стимулиращите електроди на дясно предсърдие (ДП), дясна камера (ДК) и лява камера (ЛК).
- Стандартна – ЕхоКГ.
- Ренгенография – сърце – бял дроб.
- Коригиране на медицинската терапия.

2-ри ден:

- 12 отв. – ЕКГ,
- Стандартна ЕхоКГ и измерване на основните ЕхоКГ праматери (ФИ на ЛК, ТДР на ЛК, ТСР на ЛК, митрална недостатъчност, перикар), Препрограмиране на VV времето и AV времето с ЕхоКГ контрол според размера на митралната недостатъчност.

На 1-вия месец, на 3-, 6- и 9-ия месец и на 1 година от РТ.

- 12 отв. – ЕКГ.
- Телеметрия и измерване на параметрите на стимулация и сензиране на ЛК, ДК и ДП., ТД - ЕхоКГ проследяване чрез модифициран ST. MARY'S PROTOCOL.
- Ренгенография - сърце - бял дроб.
- Измерване на параметри на стимулация и сензиране на ЛК, ДК и ДП.
- ФК на СН по NYHA - (стандартизиран 6-минутен тест на Тредмил).
- ЕхоКГ и ТД.

Основни изследвани параметри за проследяване - преди и след РТ:

Клинични

- функционален клас

ЕхоКГ

- ЛК обеми
- ФИ на ЛК

Основни ЕхоКГ параметри (пулсов и тъканен Доплер) за предсказване на реверсивното ремоделиране:

- Атрио-вентрикуларна
- Интервентрикуларна
- Вътрекамерна асинхрония

От общо 106 пациента, изследвахме 41 с тъканен Доплер ( 34 мъже, 7 жени, средна възраст 54,5 години) в периода 2005-2007 г. От тях 27 пациента са с дилатативна кардиомиопатия (КМП), 14 – с исхемична КМП. Показанията за имплантация са според препоръките на ESC от 2007 г. Средната ФИ преди РТ беше 24,17%, средната продължителност на QRS комплекс – 158 msec. По-голямата част от пациентите (58%) са в III ФК (NYHA), а 42% са в IV ФК. След процедурата пациентите са проследявани по протокол до 1 месец, на 3-, 6-, 9-ия месец и на 1 година от ресинхронизацията. Изследването е осъществено с Aloka á 10 и Acuson Sequoia, като off-line анализ с цветен тъканен Доплер е правен само с Aloka á 10.

Протоколът с приетите от нас критерии за асинхрония прилагаме в отделен апендикс. Подчертани са критериите за асинхрония. Като големи критерии приемаме данните за вътрекамерна асинхрония: стандартната девиация на времето до пиковата систолна скорост в 12 сегмента,  $SD-Ts > 34,5$  msec; времето между най-ранния и най-късния сегмент,  $Latest Ts - Earliest Ts > 105$  msec.; наличие на повече от 2 сегмента с време до пиковата систолна скорост,  $Ts > 105$  msec. Като малки критерии приемаме данните за интервентрикуларна асинхрония и намалено време на ЛК пълнене. Като ЕхоКГ показания за CRT приемаме наличие на 2 големи, 1 голям + 3 малки критерия; в много индивидуални случаи - наличие на 4 малки критерия.

Като белези за реверсивно ремоделиране приемаме намаляване на тСО с  $>15\%$ , повишаване на ФК, повишаване на ФИ с  $>5\%$ .

Данните са обработени статистически (SSPS10) с ниво на значимост  $p < 0,05$ .

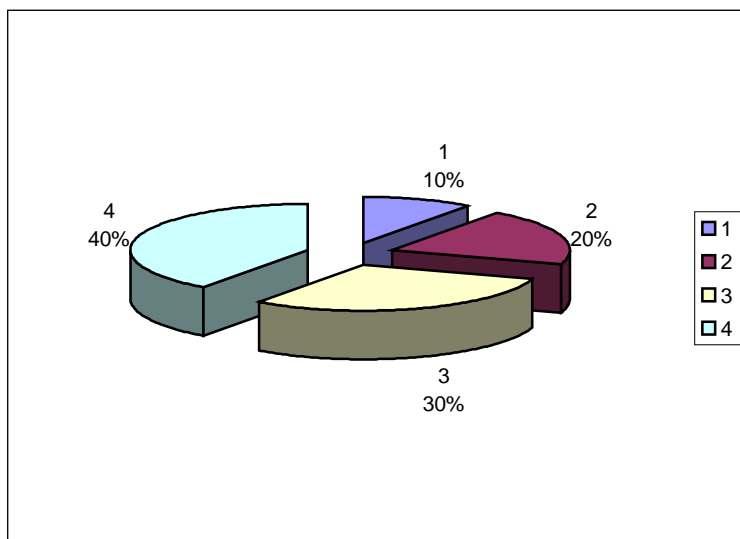
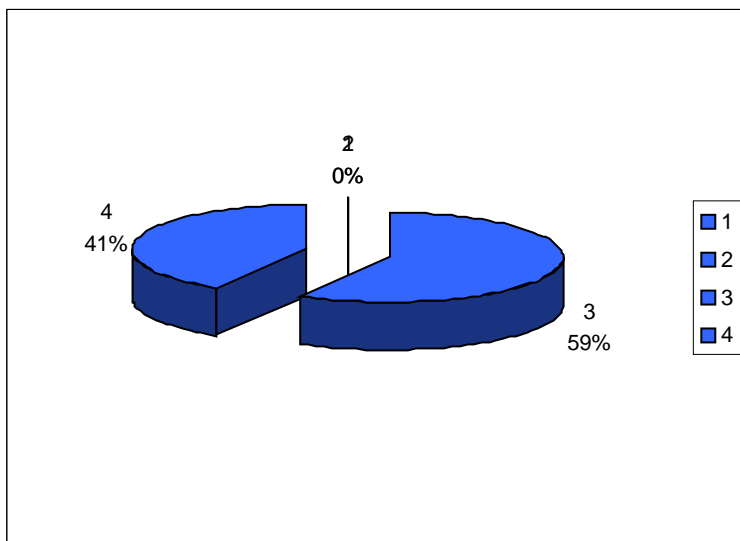
## Резултати

От общо 106 пациента от проучваната група имаме 0 починали по време на имплантацията, 0 починали на първия ден и 1 пациент, починал на първия месец. На шести месец имаме 3 починали, а на първата година след имплантацията още 9. Общият брой на починалите болни е 13, като 2 от тях не са починали вследствие на кардиологична смърт. Общата смъртност, изразена в проценти след 1-вата година от имплантацията е 12,03%. При ЕхоКГ изследване на първата година 37% са били с много добър отговор (дефиниран като ФИ > 40%), а 58% са били с понижен функционален клас (ФК – I или II). Прави впечатление, че 3 от пациентите, починали между шестия и дванайсетия месец от ВСС са суперреспондери с много добър ЕхоКГ и клиничен отговор.

Пет пациента починаха преди първата контрола, 3 не отговориха на ресинхронизиращата терапия. 33 пациента (80%) показаха данни за реверсивно ремоделиране и бяха класифицирани като респондери.

Таблица 5. Непосредствени резултати след ресинхронизираща терапия

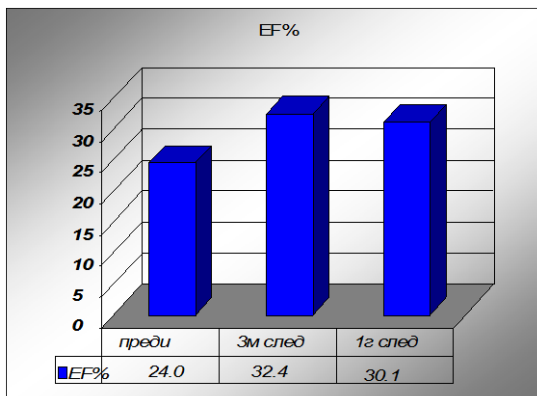
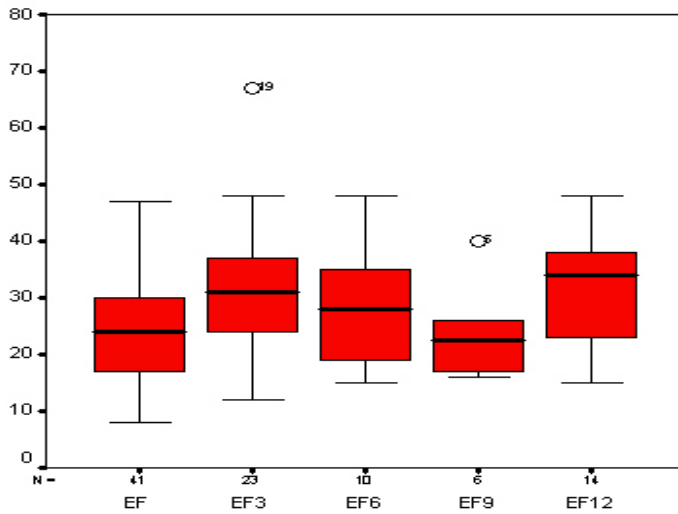
	Преди РТ	1 ден до 1 месец след РТ	<i>p</i>
тДО (мл)	303.6 ± 35	224.9 ± 29	
тСО (мл)	237.2 ± 23	162.4 ± 31	
ИФ (%)	23.8 ± 7.1	31.5 ± 7.9	< 0.05
Вена контракта (мм)	6.7 ± 0.4	2.8 ± 0.4	< 0.05
ЛКdP/dt (mmHg/sec)	670 ± 223	903 ± 327	< 0.05
PG ((mmHg)	80 ± 16	88 ± 21	NS



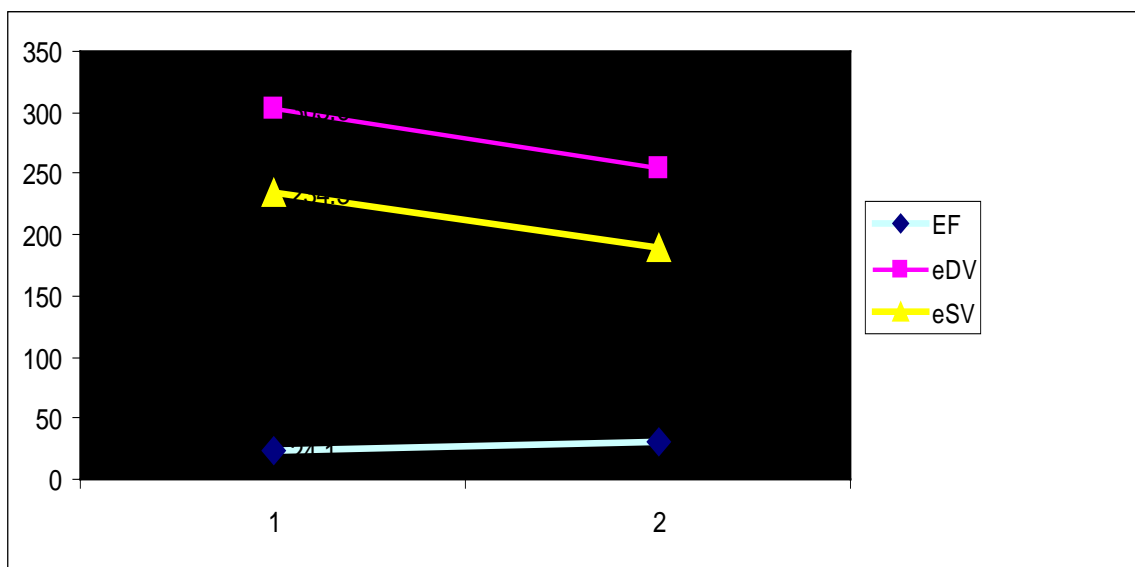
Фиг. 7 (а и б). Промяна във ФК преди и 3 месеца след РТ

На фиг. 7 са показани данните за промяната във ФК на пациентите преди и 3 месеца след CRT. Вижда се, че 30% са подобрили ФК до I и II още до третия месец. В края на 1-вата година 78% от пациентите са във II ФК, 22% са в III и няма пациенти в IV ФК. Резултатите говорят за положителен клиничен отговор към CRT.

На фиг. 8 (а и б) са показани медианата на ФИ в хода на проследяването и стойността на ФИ в проценти. След ресинхронизацията ФИ се увеличава на 3-ия месец с 8,4% и резултатът се задържа в края на първата година около 6%,  $p < 0,01$ . Установяват се и други данни за реверсивно ремоделиране. Намаляват сигнификантно крайните ЛК обеми при  $p < 0,001$  (фиг. 9), което потвърждава положителния хемодинамичен отговор.



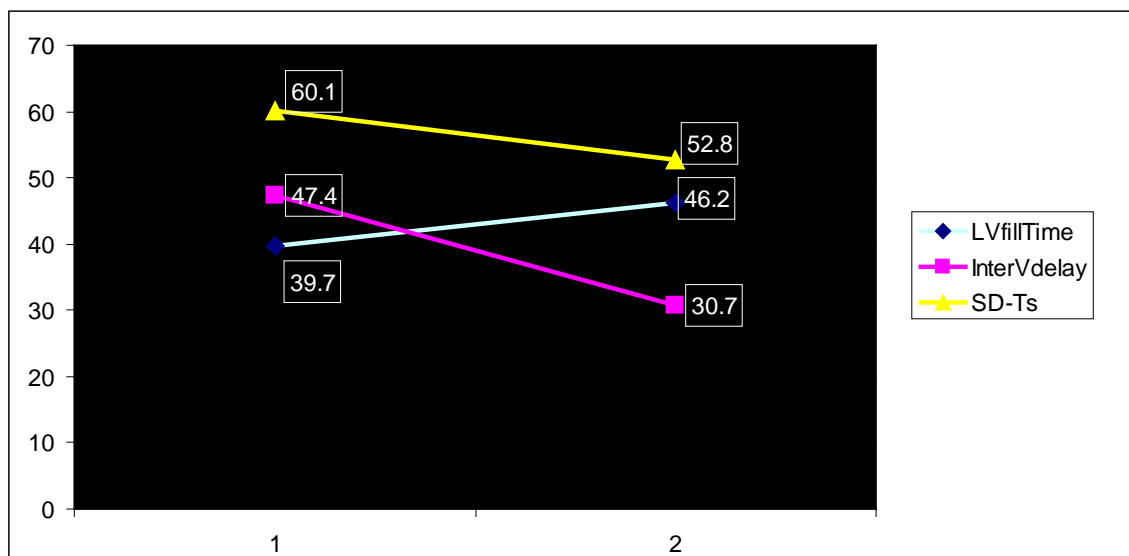
Фиг. 8 (а и б). Промяна във ФИ в хода на проследяването



Фиг. 9. Сигнификантно понижаване на ТДО и на ТСО 1 година след РТ

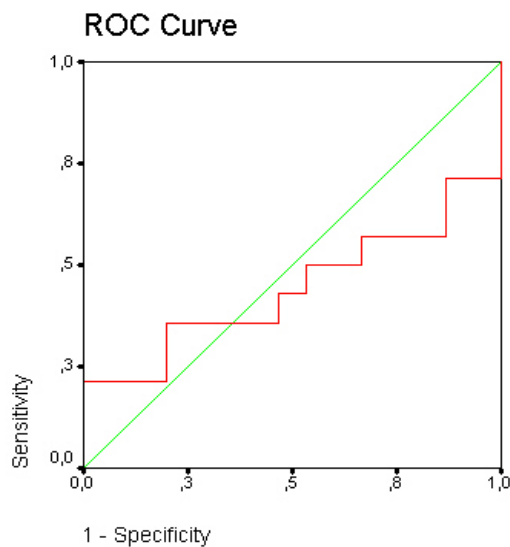
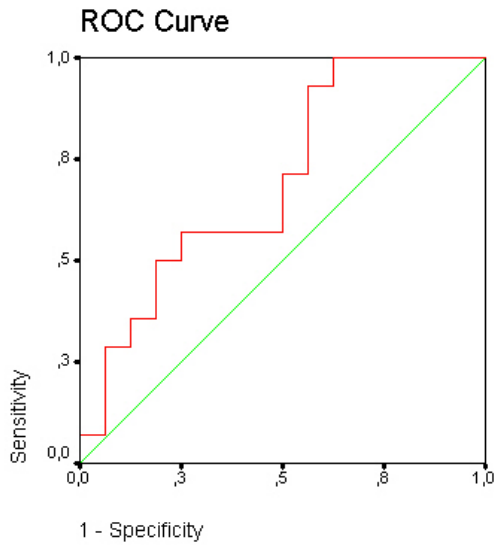
Проследяването на параметрите за асинхрония показва сигнификантно увеличено време на ЛК пълнене (LV fill time/RR) и сигнификантно намалена интервентрикуларна асинхрония (InterV delay),  $p < 0,001$ . Въпреки че стандартната девиация (SD-Ts) също показва понижение, то няма статистическа достоверност (фиг. 10).

Фиг. 10. Параметри на асинхронията



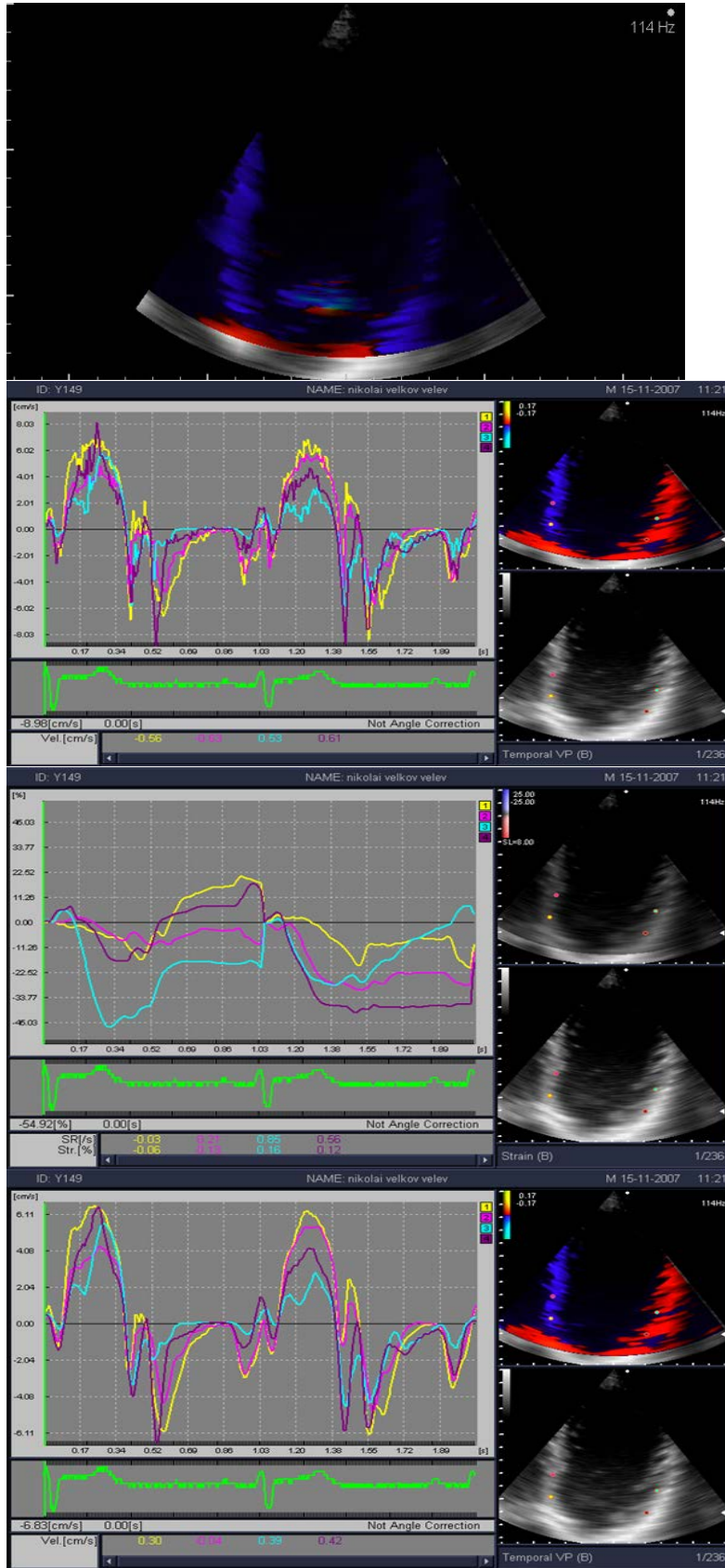
При корелационен анализ се установи, че с повишаването на ФИ корелира стандартната девиация на времето до максималната систолна скорост ( $SD-Ts > 34,5$ );  $p = 0,03$  и времето на ЛК пълнене ( $LVfill\ time/RR < 40\%$ );  $p < 0,04$ .

Използвахме и ROC криви за определяне на параметри, които предсказват клиничните и волуметричните респондери. Времето на ЛК пълнене  $< 40\%$  от RR интервал предсказва сигнификантно подобрене на ФК, докато стандартната девиация не се изяви като предсказващ фактор (фиг. 11 а, б).



Фиг. 11 (а и б). ROC криви за чувствителността и специфичността на времето на ЛК пълнене  $LVfill\ time/RR$  (а) и стандартната девиация  $SD-Ts$  (б) като предсказващ фактор за подобрение на  $\Phi K$

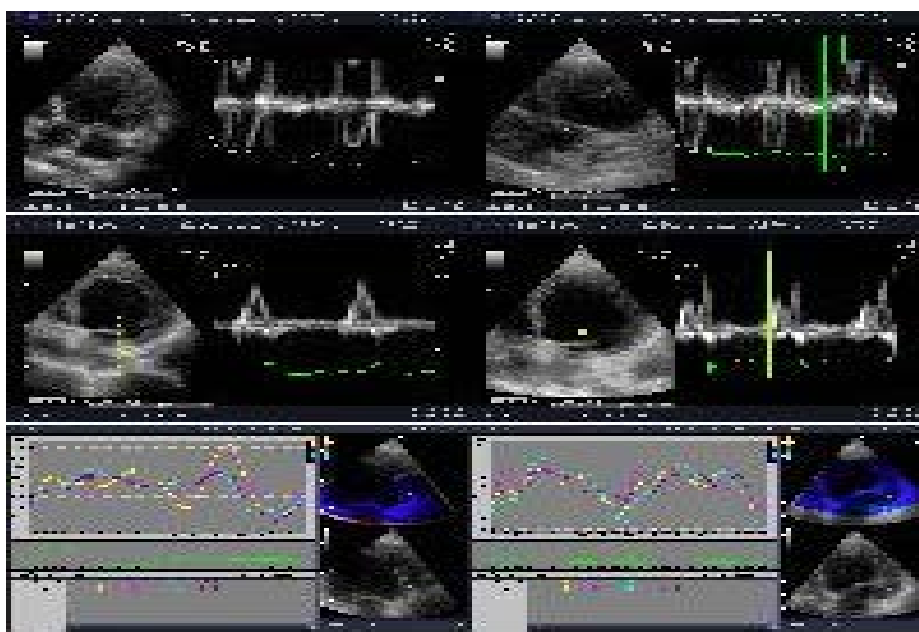
При анализа на резултатите срещнахме някои технически проблеми. Кривите изглеждаха груби и се нуждаеха от допълнително изглаждане (от 3 до 7 точки). При единични случаи получавахме криви на деформацията (strain и strain rate), достоверни за интерпретация. На фиг. 12 са показани кривите на скоростите и на деформацията при здрав индивид.



Фиг. 12. TDI, лонгитудинална равнина – горе вляво; необработена крива на интрамиокардните скорости – горе вдясно; изгладена

*крива на интрамиокардните скорости – долу вдясно; крива на strain, симултантно в 4 сегмента – долу вляво*

На фиг. 13 са представени данни за пациентка с реверсивно ремоделиране 3 месеца след РТ: промяна във ФК от III на II, на ФИ от 14 на 27%, на тСО от 113 на 97 ml, на Inter V delay от 116 на 96 msec (а, б), на LV fill T от 29 на 47% (в, г) и на SD-Ts от 54,5 на 38 msec (д, е).



*Фиг. 13. Реверсивно ремоделиране 3 месеца след РТ: промяна на Inter V delay от 116 на 96 msec (а, б), на LV fill T от 29 на 47% (в, г) и на SD-Ts от 54,5 на 38 msec (д, е)*

При серийното проследяване на МР до 1 година след РТ е използван цветен Доплер и стандартната 4-степенна скала, с изчисление на площта на регургитационния джет спрямо площта на ЛП. Митралната регургитация е характеризирана чрез диаметъра на вена контракта и максималния трансмитрален систолен градиент (PG) до 1-вия месец след процедурата при 20 пациента. Като индекс на ЛК функция е използван  $dP/dt$ , измерен по стандартен начин. Като критерии за реверсивно ремоделиране приемаме повишаване на тСО  $>15\%$ , подобряване на функционалния клас и повишаване на ФИ.

Данните са осреднени от три сърдечни цикъла. Представени са като средни стойности  $\pm$  SD. За сравнение е използван Student t-тест с ниво на статистическа значимост при  $p < 0,05$ .

Налице е изразена редукция на митралната регургитация. Прави впечатление, че изходно всички пациенти са били с някаква степен на МР. До края на първата година при 23% от тях митралната регургитация е изчезнала. Значителна е редукцията на изходно високостепенната МР. Общо 3 и 4 степен са имали 39% от пациентите. В края на първата година тя сигнификантно намалява до 7,7% (табл. 6 и фиг. 14 и 15).

Таблица 6. Промяна в степента на МР при проследяване до 1 година след CRT

	MReg	MReg3	MReg6	MReg9	MReg12
	%	%	%	%	%
0		13,0%		16,7%	23,1%
1	26,8%	43,5%	70,0%	50,0%	30,8%
2	34,1%	21,7%	30,0%	16,7%	38,5%
3	34,1%	17,4%		16,7%	7,7%
4	4,9%	4,3%			

Фиг. 14. Изходна митрална регургитация



Фиг. 15. Митрална регургитация след 12 месеца ресинхронизация

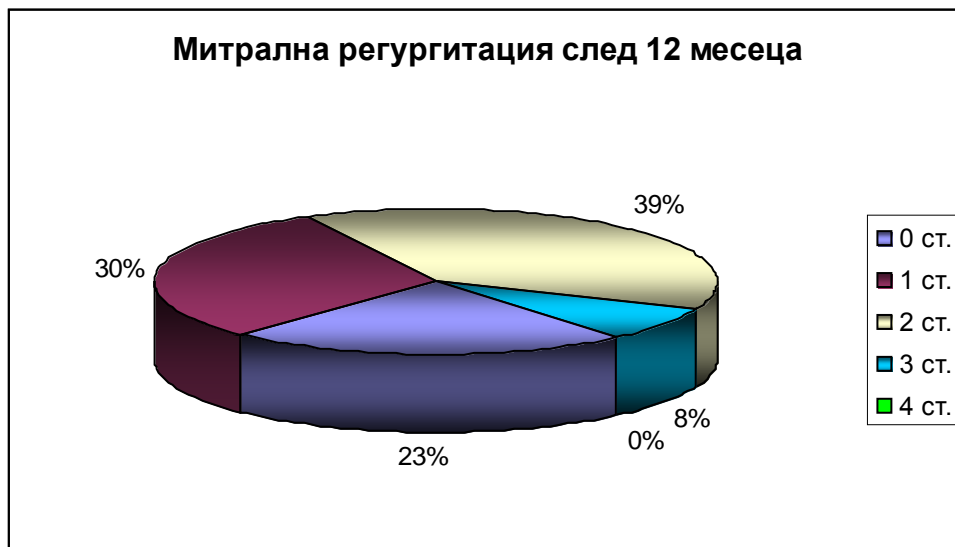
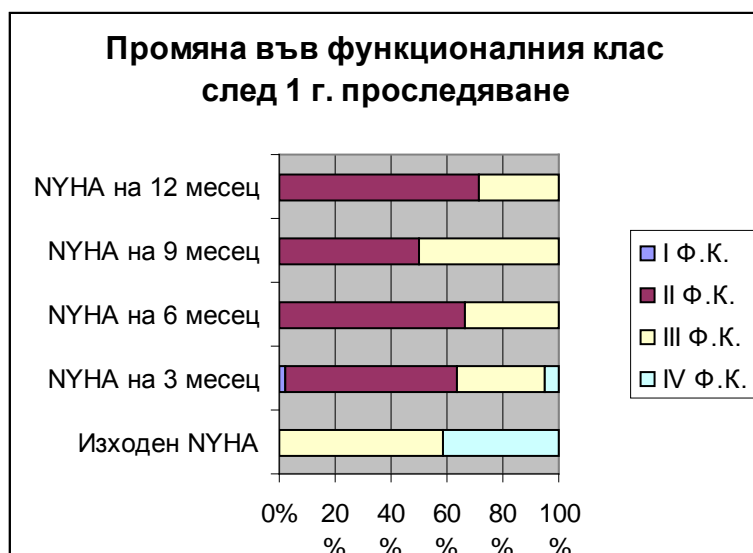


Таблица 7. Промяна във функционалния клас при 1 година проследяване

	NYHA	NYHA3	NYHA6	NYHA9	NYHA12
	%	%	%	%	%
1		2,4%			
2		61,0%	66,7%	50,0%	71,4%
3	58,5%	31,7%	33,3%	50,0%	28,6%
4	41,5%	4,9%			

Фиг. 16. Промяна във функционалния клас при 1 година проследяване



На табл. 7 и фиг. 16 е представена промяната във функционалния клас на пациентите. Вижда се че, за 1 година той се е подобрил сигнификантно. Ако се разгледат данните на тези трима пациенти, които остават с високостепенна МР, се вижда, че те са III ФК в края на първата година. При тях липсват данни за реверсивно ремоделиране, ЛК размери и обеми остават силно увеличени, а ИФ – ниска.

## Ехокардиографски протокол за изследване на асинхрония

NYHA ФК	SEC Спонт. контраст	EDD ТДР на ЛК	ESD ТСР на ЛК	S-P thick delay-M- mode МКП- Задна стена	LA ЛП	TReg Трик.рег.	PAP Налягане в AP	EF ИФ	EDV ТДО	ESV ТСО
------------	------------------------	------------------	------------------	--	----------	-------------------	-------------------------	----------	------------	------------

-

Changes eSV% Промени в ТСО% след РТ	Rhythm Ритъм	MReg Митр.рег	QRS>130 ms	AoT>140 ms Аортен предизтл. период	PaT Пулмонален предизтл. период	Inter V delay>40ms Интервентрикуларно забавяне	EA time EA продължителност	RR-int RR интервал
---	-----------------	------------------	---------------	--	--	---	----------------------------------	--------------------------

-

Lvfil T EA/RR<40 % Време на ЛК пълнене	4chQ-Sb peak Q- МКП баз	4chQ-Sm peak Q- МКП ср	4chQ-Lb peak Q- Лат. баз	4chQ-Lm peak Q- Лат. ср	2chQ-Ab peak Q- Пр. баз	2chQ-Am peak Q- Пр. ср	2chQ-Pb peak Q- Зад. баз	2chQ-Pm peak Q- Зад. ср	3chQ-Ib peak Q- Лат. баз
--	-------------------------------	------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

-

3chQ-Im peak Q- Лат. ср	3chQ- Sbpeak Q- МКП баз	3chQ-Sm peak Q- МКП ср	Q-RVb Q- ДК баз	Q-RVm Q- ДК ср баз	IntraV/lat- ear/>105 ms Разлика между най- ранен и най-късен	SD>34.5 ms SD на 12 сегмента	N segIntraV>105 />2seg/ Брой на сегменти с Ts>105	lead position
-------------------------------	-------------------------------	------------------------------	--------------------	-----------------------	--	---------------------------------------	---	------------------

## Статистическа обработка на данните

Конкретното решаване на поставените задачи изисква прилагане на системата от статистически методи, включвани в анализа на преживяването на пациентите със CRT. Тази система позволява:

- Да се оценят и интерпретират функциите на преживяване и функциите на риска за смърт по данните за преживяемостта на болните, за които е проведена CRT.

- Да се проверяват научни хипотези относно различията на отделни функции на преживяване и/или риска смърт по различните подходи за провеждане на CRT и по отделни подгрупи, образувани в зависимост от променливи – възраст, пол и др.
- Да се изследва зависимостта, изразяваща времето на преживяване за пациентите, подложени на лечение от променливи, чрез използване на формалното математическо моделиране.

Тази група от методи се прилага за моделиране и анализ на данни, свързани с оценка на времето до определено събитие, т.е времето на преживяване – до смъртта при пациентите.

Конкретно за оценяването на функциите на преживяване за пациентите с CRT бе приложен методът на Каплан – Майер. Това е един непараметричен подход, който позволява да се изследва статистически преживяемостта при наличието на цензурирани данни (липса на събитие). Проследяването сред пациентите не се осъществява до отпадането поради смърт на всички пациенти, а през периода на наблюдение не настъпват част от интересуващите ни събития. Освен това поради редица причини (различни от интересуващото ни събитие - смъртта) някои пациенти отпадат от наблюдението.

Оценки на преживяването на Каплан - Майер са получени общо за всички пациенти, както и за отделни групи - по *пол, възраст* и по променливите *ЕКГ, TDI ЕхоКГ, митрална инсуфициенция преди CRT, митрална инсуфициенция след CRT, функционален клас по NYHA преди CTR, клон на венозната система в който е имплантиран ЛК електрод, модел на устройството* и др.

При решаване на задачите, свързани с формалното математическо моделиране на преживяването на пациентите със CRT, използваме регресионния модел на Кокс при пропорционален риск (хазарт), а също и разширения такъв – включващ две коварианти, зависещи от времето като предикторни променливи. В резултат са конструирани два значими регресионни модела, които могат да се използват в практическата дейност, като отдаваме предпочитание на модела с ковариантите, зависещи от времето.

### **Непараметрични методи**

Методът на Каплан – Майер е непараметричен модел, при който от оценките на условните вероятности във времето, в което се

реализират интересуващите ни събития, се достига до установяване на вероятностите за преживяване.

В настоящото изследване са използвани и други непараметрични методи и тестове за статистическа проверка на научни хипотези – Хи-квадрат тест, тест на Фишер, логаритмично-рангов тест и др. Конкретно, логаритмично-ранговият тест бе прилаган за оценка на значимостта на различията между две функции на преживяване, функции на риска (хазарта), оценявани за различни подгрупи от цялата група проследени пациенти. Като мярка на риска често са използвани и рискови (хазартни) отношения.

### **I. Приложение на метода на Каплан – Майер за оценка на функциите на преживяване и на риск (хазарт)**

При анализа на преживяването на пациентите основната променлива, чието разпределение се изучава, е времето от имплантацията на CRT до смъртта през периода на проследяване. Изследването има определен брой индивиди с непълни данни във връзка с интересуващото ни събитие. Това е аналитичен проблем, наречен цезуриране, при оценката на редица параметри, характеризиращи времето на преживяване.

Оценки на преживяването на Каплан - Майер са получени общо за всички проследени пациенти, както и за отделни групи - по *пол* и по други променливи.

Резултатите по пол са представени съответно в следващите две таблици, съдържащи съответно данните за смъртност (за мъже и жени), както и оценката на средното време на преживяване по пол. Мъжете преживяват средно 1242,6 дни, докато жените – 935,7 дни. Таблиците за преживяване показват, че 45,9% от мъжете преживяват 1476 дни, а 75% от жените - 600 дни. Общо за двата пола оценката за средно преживяното време от пациентите със РТ е 1252,2 дни.

Таблица 8. Данни за преживяемост

Пол	Време	Статус Стандарт на грешка	Кумулативна пропорция на преживяемост във времето		Брой на кумуляти вни събития	Брой на оставащи случай
			Изчисле ние	Стандар тна грешка		
Мъже	1	no	.987	.013	1	74
	12	no	.903	.035	7	63
	25	yes	.	.	7	50
	27	no	.867	.042	9	48
	33	no	.846	.045	10	42
	45	no	.755	.059	14	30
	72	no	.459	.150	18	3
	Жени	1	no	.947	.051	1
9		no	.861	.094	2	10
12		no	.754	.130	3	7

Таблица 9. Средно за времето на преживяемост

Пол	Средно			
	Изчислен ие	Стандарт на грешка	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Мъже	1242.581	83.191	1079.526	1405.635
Жени	935.677	81.637	775.668	1095.686
Общо	1252.232	77.380	1100.566	1403.897

а Изчислението е ограничено за най-дългото време за преживяемост, ако то е цензурирано.

Оценката на времето на живот на тези останали живи пациенти след края на проследяването е неизвестно и вероятно ще бъде значително по-голямо. Оценките са ограничени до най-голямото време на преживяване, ако е цензурирано (т.е., ако с тези индивиди не е настъпило интересувашото ни събитие.) Въз основа на данните от наблюдението не може да се твърди, че съществуват значими различия по-пол по отношение на функциите на преживяване, което се показва, например от логратмично ранговия и останалите тестове представени в следващата таблица. Този резултат може да се илюстрира графично – фиг. 17, сравнявайки съответно построените по метода на Каплан – Майер функции на преживяване.

*Таблица 10. Цялостно сравнение*

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.149	1	.700
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.224	1	.636
Tarone-Ware	.184	1	.668

Фиг. 17. Функции на преживяемост



Аналогично бе извършен анализ на преживяването с помощта на непараметричния метод на Каплан-Майер за променливите *EKG*, *TDI EchoKG*, митрална инсуфициенция преди *CRT*, митрална инсуфициенция след *CRT*, функционален клас по *NYHA* преди *CTR*, клон на венозната система в който е имплантиран ЛК електрод, модел на устройството и др., които не показаха значими разлики между отделните съответни подгрупи.

Поради малкия брой на пациентите с пласиран ЛК електрод в AIV и епимиокардна позиция се извършиха сравнителни изследвания на преживяемостта. Сравняването на функциите на преживяване бе проведено за между клон на венозната система на сърцето LMV и PVLV. По стратифицирания модел за преживяемост на Каплан – Майер с помощта на променливата модел на устройството се показват общо значими различия между LMV и PVLV, с предимство в преживяването на PVLV спрямо LMV. Както показва следващата таблица за преживяване и оценките за средната преживяемост, пациентите PVLV с Frontier I, ще преживяват средно 1139,9 дни, докато тези с LMV – средно 685,3 дни. Различията общо по цялата съвкупност между PVLV спрямо LMV

са значими, докато при Frontier II средното преживяване на пациентите с PVLV е 1461 дни, като на тези с LMV – средно 915,8 дни. Логаритмично ранговият тест за значимост, представен на табл. 11 и 12, след това показва значимо различие в преживяването на пациентите PVLV спрямо LMV, общо за цялата съвкупност и при тези с устройство Frontier I, а не за Frontier II. Интерпретацията на тези данни позволява да се предположи, че ресинхронизиращата система Frontier II позволява по-точно препрограмиране на водеща камера със съответното закъснение, при липса на подходящ анатомичен клон за пласиране на ЛК електрод и повишава шанса за отговор към терапията.

Таблица 11. Средно за времето на преживяемост

Средно за времето на преживяемост

Модел ПМ	Клон на SC	Средно			
		Изчисление	Стандартна грешка	95% Доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
Frontier I	LMV	685.328	96.833	495.535	875.121
	PVLV	1139.872	105.764	932.574	1347.170
	Overall	997.950	87.246	826.949	1168.952
Frontier II Insynk Stratus	LMV	915.833	99.655	720.509	1111.157
	PVLV	1461.255	116.107	1233.686	1688.824
	Overall	1461.706	100.153	1265.407	1658.005
Overall	Overall	1166.238	83.750	1002.089	1330.387

а. Изчислението е ограничено за най-дългото време за преживяемост, ако то е цензурирано.

Таблица 12. Сравнение по двойки

Сравнение по двойки

Модел ПМ	Клон на SC	LMV		PVLV	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox) Frontier I	LMV	6.991	.008	6.991	.008
	PVLV				
Frontier II Insynk Stratus	LMV	.024	.878	.024	.878
	PVLV				

#### Сравнение по двойки

	Клон на SC	LMV		PVLV	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	LMV PVL V	5.344	.021	5.344	.021

Променливите възраст (Age) и пол (Gender) по данните от наблюдаваните пациенти не са значими фактори при определяне на преживяемостта след процедурата на лечение. Това се вижда от данните за проведената регресия на Кокс. (Показателите за значимостта на променливите, които не се включват в регресията на Кокс.)

### **II. Приложение на регресиония модел метода на Кокс на пропорционалния риск (хазарт)**

При оценката на тази регресия бе изчислена променливата: функционалният клас преди имплантацията е 1, ако функционалният клас по NYHA преди имплантацията е равен или по-голям от III и 0 в противен случай.

Аналогично бе получена променливата: функционалният клас на първия ден след имплантацията е 1, ако функционалният клас на първия ден след имплантацията е равен на III ф.к. и 0 в противен случай.

Регресията на Кокс е оценена по метода на максимално правдоподобие, чрез стандартната процедура, включена към SPSS. При оценката на регресията са използвани променливите: *пол, функционален клас на първия ден след имплантацията, функционален клас преди CRT имплантацията, митрална инсуфициенция, диагноза (исхемична или дилатативна кардиомиопатия) и модел пейсмейкър*. Променливата *функционален клас на първия ден след имплантацията* е двузначна със стойност 1, ако функционалният клас на 1-вия ден след имплантацията приема стойност по-висока или равна от III-IV Ф.К. и стойност 0 – ако не. Крайните резултати, показани в следващите таблици, от тази регресия на Кокс, получени чрез метода Backwards: Conditional, след шестата стъпка включва единствено твърде

значими променливи - функционален клас на първия ден след имплантацията и ФИ преди CRT.

Общ тест на коефициенти

-2 Log Likelihood
161.793

Таблица 13. Тест модел коефициенти

**Omnibus Tests of Model Coefficients<sup>f</sup>**

Стъпка	-2 Log Likelihood	Средно обобщено (точки)			Промяна при предишна стъпка			Промяна от предишен block		
		Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1 <sup>a</sup>	104.678	77.613	5	.000	38.871	5	.000	38.871	5	.000
2 <sup>b</sup>	104.851	77.382	4	.000	.173	1	.677	38.698	4	.000
3 <sup>c</sup>	105.289	77.238	3	.000	.438	1	.508	38.260	3	.000
4 <sup>d</sup>	105.951	76.646	2	.000	.662	1	.416	37.598	2	.000

a. Променливи свършващи при стъпка 1 - T\_COV, T\_Class, години, пол, модел PM

b. Променливи преместени при стъпка 2 - модел PM

c. Променливи преместени при стъпка 3 - пол

d. Променливи преместени при стъпка 4 - години

e. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 143.549

f. Beginning Block Number 1. Method = Backward Stepwise (Conditional LR)

Таблица 14. Променливи в уравнението

**Променливи в уравнението**

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1 пол	.232	.664	.122	1	.726	1.262
диагноза	.294	.503	.342	1	.559	1.342
Митрална инсуфициуе нция	-.195	.823	.056	1	.813	.823

	ФИ преди CRT	-.083	.040	4.375	1	.036	.920
	Ф.К. първи ден модел пейсмекър	1.355	.488	7.699	1	.006	3.878
Стъпка 2	пол	.259	.657	.155	1	.694	1.295
	диагноза	.257	.482	.285	1	.593	1.293
	ФИ преди CRT	-.082	.039	4.306	1	.038	.921
	Ф.К. първи ден модел пейсмекър	1.336	.484	7.632	1	.006	3.804
Стъпка 3	диагноза	.311	.465	.448	1	.503	1.365
	ФИ преди CRT	-.083	.040	4.337	1	.037	.921
	Ф.К. първи ден модел пейсмекър	1.311	.482	7.391	1	.007	3.710
Стъпка 4	ФИ преди CRT	-.080	.040	4.029	1	.045	.923
	Ф.К. първи ден модел пейсмекър	1.359	.473	8.261	1	.004	3.892
	пейсмекър	.833	.675	1.526	1	.217	2.301
Стъпка 5	ФИ преди CRT	-.098	.036	7.171	1	.007	.907
	Ф.К. първи ден	.415	.460	9.465	1	.002	4.116

Оценената функция на регресия на Кокс при пропорционален хазарт в нашия случай е:

$$h(t/x)=h_0(t).\exp(-0,098. \text{ФИ преди CRT}+1,415. \text{Ф.К. първи ден}).$$

Коефициентите от оцененото уравнение на Кокс може в случая да се интерпретира по следния начин. Оцененият коефициент за *ФИ преди CRT* е  $-0,098$  с  $p$  стойност  $0,007$  – т.е. коефициентът е твърде значим. Фиксирайки другата коварианта - за *функционалния клас*, може да се твърди, че пациентите с по-висока *ФИ преди CRT* имат намален риск и следователно по-продължително преживяно време, отколкото тези с по-ниски стойности на *ФИ преди CRT*.

Оцененият коефициент за *функционален клас на първия ден след имплантацията* е 1,415, с *p* стойност 0,002. Затова пациентите с функционален клас по-висок или равен от III-IV Ф.К., имат увеличен риск и по-кратко време на живот от тези, които са усетили подобрене още в началото след имплантацията. Ако фиксираме ковариантата за фракцията на изтласкване, отношението на риска между групата пациенти с по-висок или равен функционален клас от III-IV Ф.К. и тези с по-нисък след имплантацията е:

$$\frac{\exp(1.415)}{\exp(0)} = 4.116$$

Това означава, че при фиксиране на другата коварианта, пациентите с по-висок или равен функционален клас от III-IV Ф.К., спрямо тези с по-нисък веднага след имплантацията, са 4,116 пъти по-вероятно да имат по-кратък живот.

Допълнително, от уравнението може да се твърди, че ако пациент с по-висок или равен функционален клас III-IV Ф.К., има 10 единици по-висока фракция на изтласкване, отколкото пациент с по-нисък от функционален клас от III-IV Ф.К., тогава отношението на рисковете на двамата ще намалее и ще бъде:

$$\frac{\exp(1.415) \cdot \exp(-.098 \cdot (m+10))}{\exp(0) \cdot \exp(-.098 \cdot (m))} = 4.116 \cdot \exp(-.098 \cdot 10) = 4.116 \cdot 0.375 = 1.545$$

От тук вече се вижда, че пациент с функционален клас от III-IV Ф.К. и 10 единици по-висока фракция на изтласкване е 1,55 пъти по-вероятно да има по-кратко преживяване, отколкото пациент от по-нисък от III-IV Ф.К. Накратко, основният извод е, че функционалният клас на първия ден след процедурата е по-важен показател, отколкото изходната фракция на изтласкване на пациентите.

Таблица 15. Преживяемост

Таблица за преживяемост

Време	Baseline Cum Hazard	At mean of covariates		
	Преживя емост	SE	Cum Hazard	Преживяемо ст
120	.047	.994	.006	.006
140	.096	.987	.009	.013
160	.146	.980	.012	.020
180	.254	.966	.016	.035
200	.310	.959	.019	.042
210	.369	.951	.021	.050
260	.429	.943	.023	.058
370	.571	.925	.027	.078
386	.655	.915	.030	.089
423	.740	.904	.033	.101
548	.834	.893	.036	.113
600	1.035	.869	.042	.141
650	1.140	.856	.045	.155
740	1.269	.842	.049	.173
820	1.422	.824	.053	.193
1089	1.872	.775	.069	.254
1100	2.641	.698	.086	.359
1476	4.840	.518	.155	.658

### III. Приложение на регресиония модел метода на Кокс на пропорционалния риск (хазарт)

Както функционалният клас, така и фракцията на изтласкване се изменя с времето. Затова приехме оценката на регресията на Кокс със зависими от времето параметри. Няма установени и преки правила за конструкция на такива зависещи от времето променливи. Тук прилагаме подход и получаваме стъпаловидни функции, зависещи от времето като лагови променливи –

променящи стойността си в началото на всеки ограничен във времето период.

С помощта на променливата фракция на изтласкаване бе формирана коварианта, зависеща от времето по формулата:

$$T\_COV\_ = (T\_ < 30) * \text{ФИ първи ден} + (T\_ \geq 30 \ \& \ T\_ < 90) * \text{ФИ 1 месец} + (T\_ \geq 90 \ \& \ T\_ < 180) * \text{ФИ 3 месец} + (T\_ \geq 180 \ \& \ T\_ < 360) * \text{ФИ 6 месец} + (T\_ \geq 360) * \text{ФИ на 1 година}.$$

Допълнително с помощта на променливите, представящи функционалния клас, бе формирана и друга коварианта, зависеща от времето:

$$T\_Class = (T\_ < 30) * \text{Ф.К. първи ден} + (T\_ \geq 30 \ \& \ T\_ < 90) * \text{Ф.К. първи месец} + (T\_ \geq 90 \ \& \ T\_ < 180) * \text{Ф.К. трети месец} + (T\_ \geq 180 \ \& \ T\_ < 360) * \text{Ф.К. шести месец} + (T\_ \geq 360) * \text{Ф.К. първа година}.$$

Регресията на Кокс с коварианти, зависещи от времето, бе оценена със стандартната процедура, включена към SPSS. При оценката на регресията са използвани променливите:  $T\_COV\_$ ,  $T\_Class$ , години, пол, модел CRT. Крайните резултати, които получихме, са показани в следващите таблици - по регресия на Кокс, с коварианти, зависещи от времето, получени чрез метода Backwards:Conditional, след достигане на четвърта стъпка до твърде значимите динамични променливи  $T\_COV\_$  и  $T\_Class$ .

Таблица 16. Общ тест на коефициенти

-2 Log Likelihood
143.549

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

Стъпка	-2 Log Likelihood	Средно обобщено (точки)			Промяна при предишна стъпка			Промяна от предишен block		
		Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1 <sup>a</sup>	137.584	28.554	6	.000	24.209	6	.000	24.209	6	.000
2 <sup>b</sup>	137.642	28.483	5	.000	.058	1	.810	24.151	5	.000
3 <sup>c</sup>	137.804	28.234	4	.000	.162	1	.687	23.989	4	.000
4 <sup>d</sup>	138.241	27.319	3	.000	.437	1	.509	23.552	3	.000
5 <sup>e</sup>	139.985	25.105	2	.000	1.744	1	.187	21.808	2	.000

a. Променливи свършващи при първа стъпка - пол, диагноза, МИ, ФИ преди CRT, ФК на 1 ден, модел РМ

b. Променливи преместени при стъпка 2 - МИ

c. Променливи преместени при стъпка 3 - пол

d. Променливи преместени при стъпка 4 - диагноза

e. Променливи преместени при стъпка 5 - модел РМ

f. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 161.793

g. Beginning Block Number 1. Method = Backward Stepwise (Conditional LR)

Таблица 17. Променливи в уравнението

**Променливи в уравнението**

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Стъпка 1	T_COV_	-.082	.034	6.003	1	.014	.921
	T_Class	1.861	.748	6.187	1	.013	6.431
	години	-.026	.027	.867	1	.352	.975
	пол	-.553	.852	.421	1	.517	.575
	модел РМ	.284	.696	.167	1	.683	1.329
Стъпка 2	T_COV_	-.086	.033	6.764	1	.009	.918
	T_Class	1.892	.749	6.373	1	.012	6.632
	години	-.025	.027	.887	1	.346	.975
	пол	-.588	.851	.478	1	.489	.556
Стъпка 3	T_COV_	-.084	.032	6.679	1	.010	.920
	T_Class	1.786	.718	6.187	1	.013	5.967
	години	-.022	.026	.704	1	.402	.978
Стъпка 4	T_COV_	-.083	.032	6.855	1	.009	.921
	T_Class	1.799	.706	6.505	1	.011	6.046

Двете променливи, зависещи от времето, се оказаха значими, което показва, че разчетите по модела следва да се провеждат при модела на разширената регресия на Кокс – с наличие на променливи, зависещи от времето. В случая при регресията на Кокс имаме две независими динамични променливи: *T\_Class* и *T\_COV*.

**В нашия случай оценената разширена функция на Кокс (с коварианти, зависещи от времето) е:**

$$\frac{H(t)}{H_0(t)} = \exp(-.083 \cdot T\_COV\_ + 1.799 \cdot T\_Class) \quad (1)$$

Интерпретацията на оценените коефициенти е аналогична на тази при стандартната регресия на Кокс. Оценените коефициенти са непроменливи, докато ковариантите се променят във времето. Положителен коефициент увеличава риска и намалява средното време на преживяване. Отрицателният, обратно – намалява риска и увеличава средното време на преживяване.

Тогава оцененият коефициент за T\_COV е -0,083, с *p* стойност 0,009 – т.е. коефициентът е твърде значим. Рисковото отношение  $\text{Exp}(B)$  за коварианта, зависеща от времето, е количественото изменение на интензитета на проява на изучавания риск (за смъртност) при единично изменение на ковариантата, т.е., фиксирайки другата коварианта, зависища от времето - за функционалния клас, може да се твърди, че пациентите с повишено T\_COV имат намален риск и следователно - по-продължително преживяно време, отколкото тези с по-ниски стойности на T\_COV. Обратно, оцененият коефициент за T\_Class е 1,799, с *p* стойност 0,011. Поради това промяната във времето на функционален клас в III-IV Ф.К. се свързва с увеличен риск и по-кратко време на живот. Единична промяна в посока на нарастване на ковариантата T\_Class, при фиксирана друга коварианта, ще доведе до увеличаване на относителния риск за отделен индивид – 6,046 пъти. Аналогично, както по-горе - може да се заключи, че изменението на функционалния клас е много по-важно за наблюдението на пациентите, отколкото показателя ФИ.

## Обсъждане на резултатите

Най-същественният извод от нашето проучване е, че съществува ясна, статистическа силно значима връзка между имплантацията на CRT и показателя преживяемост при пациенти с тежка, медикаментозно рефрактерна сърдечна недостатъчност. Този извод се потвърждава от множество рандомизирани клинични проучвания<sup>17,19,20,21,22,24,33,46</sup> с кръстосан или паралелен дизайн, използващи както CRT-P, така и CRT-D. Няколко метаанализа<sup>47-50</sup> също дават предимство на CRT срещу оптимална медикаментозна терапия при тези пациенти. В проучването MIRACLE<sup>20</sup>, Abraham et al. изследват ефективността на CRT при пациенти с умерена към тежка СН (90% преди имплантацията са били с NYHA III Ф.К.). CRT са имплантирани при 228 пациента и 225 са били на оптимално медикаментозно лечение. В intention-to-treat анализ на проучването се установява, че за 6-месечен период са наблюдавани 16 смъртни случая в контролната група, срещу 12 при пациентите в групата със CRT. По време на периода на проследяване са регистрирани 50 хоспитализации за декомпенсирала СН при 34 пациента от контролната група и само 25 хоспитализации при 18 пациента със CRT. В проучването PATH-CHF<sup>17,19</sup> 41 пациента са били рандомизирани към бивентрикулна стимулация срещу еднокамерна (ЛК или ДК) стимулация (базисна сърдечна честота 40 уд./мин.) за период от 4 седмици, след което устройствата били изключени също за 4 седмици, и отново включени за 4 седмици с разменена стимулация в групите. При 29 пациента (12 с бивентрикуларна стимулация, 13 на ЛК и 4 с ДК стимулация) проучването продължило до 12-ия месец след имплантацията. При пациентите, получили CRT в проучването, за една година преди имплантацията, 22 пациента били хоспитализирани за декомпенсирала СН със среден болничен престой  $18,5 \pm 16,7$  дни, докато една година след имплантацията на устройството са хоспитализирани по същата причина само 9 пациента със среден болничен престой  $4,5 \pm 9,3$  дена ( $p < 0,001$ ). Авторите предполагат, че по-ниското ниво на хоспитализации би се отразило съществено върху преживяемостта при по-голяма група от проследявани пациенти за продължителен период от време. В проучването на Higgins<sup>46</sup> са изследвани общо 490 пациента с имплантирано

устройство, което може да изпълнява CRT и/или ICD функции (CRT-D). Пациентите са рандомизирани към включено CRT (245) срещу изключено CRT (245) устройство за 6-месечен период. При групата с включено CRT за периода на проследяване са наблюдавани събития при 79 пациента (11 смъртни случая, 32 пациента с поне една хоспитализация по повод СН и 36 пациента с поне един епизод на камерна тахикардия/камерно мъждене). При контролната група с изключено CRT регистрираните пациенти със събития са 94 (16 смъртни случая, 39 с поне една хоспитализация по повод СН и 39 с поне един епизод на камерна тахикардия/камерно мъждене). В MIRACLE-ICD<sup>21</sup> са рандомизирани 369 пациента със CRT-D, като 187 с включени CRT и ICD, а 182 контроли (само с активно ICD и изключено CRT). Всички пациенти отговаряли на критериите както за CRT, така и за ICD. По време на 6 месечния период на проследяване 47 пациента в контролната група и 42 пациента в CRT групата получили поне един спонтанен епизод на камерна тахикардия/камерно мъждене. Общо 15 пациента от контролната група и 14 пациента от CRT групата починали, като при трима от всяка група смъртта била дефинирана като внезапна. Общата преживяемост за 6-месечен период е 92,2% в контролната група (95% CI, 87,2% - 95,3%) срещу 92,4% (95% CI, 87,5% - 95,4%) в групата със CRT. Липсата на съществена разлика в преживяемостта се обяснява със значимия брой пациенти с IV Ф.К. по NYHA (41), независимо от оптималното медикаментозно лечение, както и с факта, че всички пациенти отговаряли на индикациите за имплантация на ICD, което предполага по-напреднала фаза на заболяването и по-малка възможност за обратно ремоделиране чрез ресинхронизиране за краткия период на проследяване. MIRACLE ICD II<sup>33</sup> е рандомизирано, двойно сляпо проучване при пациенти с нисък функционален клас сърдечна недостатъчност (II по NYHA), оптимално медикаментозно лечение, ФИ  $\leq$ 35%, QRS  $\geq$ 130 msec и клас I индикации за имплантация на ICD. В проучването участвали 186 пациента, рандомизирани в две групи – контролна с 101 пациента с включено ICD и изключено CRT и CRT група с 86 пациента с включени CRT и ICD. За 6-месечния период на проследяване 26 пациента от контролната група и 19 пациента от CRT групата са били с един или повече спонтани епизоди на камерна тахикардия/камерно мъждене. За същия период са починали по двама пациента от всяка група. Единият пациент от контролната група е починал вследствие на сърдечен арест, а другият - вследствие на остър миокарден инфаркт, усложнен с

кардиогенен шок. Двата пациенти от групата на CRT са починали вследствие на сърдечен арест. Въпреки отчетеното статистически сигнификатно обратно ремоделиране при пациентите в групата със CRT, липсва разлика в смъртността в двете групи, като това се обяснява с краткия период на проследяване и ниското ниво на събития (смъртност) в групата. COMPANION<sup>22</sup> е най-голямото проспективно мултицентрово рандомизирано клинично проучване с дизайн за оценка на заболяемостта и смъртността при пациенти със CRT и III – IV Ф.К. сърдечна недостатъчност. Пациентите (1520) са рандомизирани в три групи в съотношение 1:2:2 – контролна на оптимална медикаментозна терапия, група със CRT и група със CRT- D. Комбинираният показател смъртност и хоспитализации е сигнификатно понижен с 20% и в двете групи с устройство, в сравнение с контролната група. Общата смъртност е намалена с 36% при групата със CRT- D ( $p < 0,003$ ) и с тенденция към намаляване с 24% при групата само със CRT ( $p = 0,059$ ). CARE-HF<sup>24</sup> е също проучване при пациенти с III – IV Ф.К. СН. Включва 813 пациента, проследени средно за 29,4 месеца. При 159 пациента е имплантирано CRT устройство, а 224 са на медикаментозна терапия. За периода на проследяване са отчетени 82 смъртни случая, срещу 120 в групата на медикаментозно лечение. Метаанализът на Rivero-Ayerza<sup>47</sup> включва 2371 пациента (1028 котроли и 1342 CRT пациенти) от пет рандомизирани клинични проучвания. Анализът демонстрира, че CRT, сравнено само с оптимална медикаментозна терапия, понижава общата смъртност с 29% (16,9 срещу 20,7%; OR, 0,71; 95% CI, 0,57–0,88) и смъртността, дължаща се на прогресираща сърдечна недостатъчност с 38% (6,7 срещу 9,7%; OR, 0,62; 95% CI, 0,45–0,84). Липсва обаче ефект на CRT върху внезапната сърдечна смърт (6,4 срещу 5,9%; OR, 1,04; 95% CI, 0,73–1,22). В метаанализа на Bradley<sup>48</sup> са включени 1634 пациента със CRT от 11 съобщения и 4 рандомизирани проучвания. Според данните от този метаанализ, CRT редуцира смъртността от прогресираща сърдечна недостатъчност с цели 51%, сравнено с контролната група (OR, 0,49; 95% CI, 0,25-0,93), като годишната смъртност сред групата на CRT е 1,7% и 3,5 сред контролите. CRT също редуцира хоспитализациите по повод декомпенсирала сърдечна недостатъчност с 29% (OR, 0,71; 95% CI, 0,53-0,96) и показва тенденция за редуциране на общата смъртност (OR, 0,77; 95% CI, 0,51-1,18). CRT не се свързва със статистически значим ефект върху смъртността от несърдечна причина (OR, 1,15; 95% CI, 0,65-2,02). Сред пациентите със CRT-D, сърдечната

ресинхронизираща терапия няма роля за намаляване на инцидентите с камерна тахикардия и камерно мъждене (OR, 0,92; 95% CI, 0,67-1,27). Метаанализът на Mc Alister<sup>49</sup> включва 3216 пациента, от които над 85% с III – IV Ф.К. по NYHA СН. CRT редуцира хоспитализациите по повод декомпенсирала сърдечна недостатъчност с 32% (RR, 0,68 CI, 0,41-1,12), като най-голяма полза имат пациентите с III – IV Ф.К. СН (RR, 0,65 CI, 0,48-0,88). Общата смъртност сред групата на CRT е редуцирана с 21% (RR, 0,79 CI, 0,66-0,96), като това е най-вече за сметка на смъртността от прогресираща СН (RR, 0,60 CI, 0,36 -1,01). Lam<sup>50</sup> използва Bayesian network метаанализ, за да определи ползата на CRT-D сред 8307 пациента със СН. Според този метанализ комбинацията от CRT и ICD редуцира с 1/3 смъртността, сравнено само с оптимална медикаментозна терапия (OR 0,57, 95% CI, 0,40-0,80).

Нашето проучване не показва съществена разлика относно преживяемостта между мъжкия и женския пол. Това наше наблюдение е в разрез с някои анализи на проучвания със CRT. Според някои автори жените отговарят различно от мъжете на CRT. За първи път това е било наблюдавано в проучването MIRACLE<sup>20</sup>, където жените имали по-нисък риск за хоспитализации по повод декомпенсирала СН или смърт за 6-месечен период след имплантацията на CRT. Впоследствие в проучването COMPANION<sup>22</sup> се регистрира по-нисък риск от ВСС и електрошок от ICD устройството при жени. Чрез нерандомизирано проучване на 233 пациента със CRT-P или CRT-D Stabile et al.<sup>51</sup> установяват, че женският пол е свързан с по-ниска смъртност спрямо мъжете за среден период от 58 месеца. В проучване на Leuva<sup>52</sup> et al. сред 550 пациента със CRT-P или CRT-D за средно 36,2 месеца се съобщава за по-ниска смъртност и заболяемост сред женския пол. Скорошен анализ на MADIT-CRT<sup>53</sup> показва, че женският пол има сигнификатно по-висока редукция на общата смъртност, смъртността от напреднала СН и по-добри ЕхоКГ белези за обратно ремоделиране на ЛК, отколкото мъжете. В повечето от тези проучвания при женския пол са се наблюдавали тенденция за неисхемична генеза на кардиомиопатията, по-широк QRS комплекс и по-рядко бъбречна недостатъчност. От друга страна, според някои автори прогресията на СН при жените е по-бавна, отколкото тази при мъжете. Няколко проучвания<sup>53-56</sup> без ресинхронизираща терапия съобщават за по-дълга преживяемост на жените спрямо мъжете. Анализ на данните от National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I) показва, че сред

пациентите със СН, които са  $\geq 55$  години, 15-годишната смъртност е 39,1% сред жените и 71,8% сред мъжете.<sup>56</sup> В проучване на 308 702 последователни пациента с новооткрита СН, жените имат по-висока преживяемост на първата година.<sup>57</sup>

Според други проучвания, обаче, липсва сигнификатна разлика в отговора към CRT при отделните полове. В CARE-HF<sup>24</sup> само 25% от проучваната популация е от жени (процент, приблизително равен на жените в нашето проучване). Липсва сигнификатна разлика между мъже и жени относно смъртност и ниво на хоспитализации. В проучването REVERSE при пациенти с I – II Ф.К. по NYHA СН, приблизително 20% от популацията е от жени и влошаването на СН е редуцирано еднакво и при двата пола.

Един от основните проблеми в ресинхронизиращата терапия – липсата на отговор, може да се дължи на субоптимална позиция на ЛК електрод<sup>59,60</sup>. Според данните от нашето изследване, имплантирането на ЛК електрод в PVLV, дава предимство относно преживяемостта, сравнено с имплантирането му в LMV. На настоящия етап се предпочита позиционирането на ЛК да се осъществява в латерален или постеролатерален клон на синус коронариус. Този подход е базиран на проучвания, които демонстрират по-добър ранен хемодинамичен отговор при позиционирането на ЛК в (постеро) латерална позиция, отколкото в anteriорна позиция (в LMV)<sup>8</sup>. Някои проучвания, обаче, показват липса на разлика при дългосрочно проследяване между пациентите с пласиран електрод в PVLV и LMV<sup>61-63</sup>. Доказано е, че регионите с максимално механично закъснение варират сигнификатно между пациентите и могат да включват региони, отдалечени от тези клонове.<sup>64</sup> Предполага се, че позиционирането на ЛК електрод в региона с най-късна механична активация може да даде максимални ползи при CRT<sup>64-68</sup>. С различни ЕхоКГ техники е доказано, че най-късната механична активация в 67% от случаите съвпада с (постеро) латералната стена и пласирането на електрод там дава най-големи шансове за следпроцедурен успех.

До този момент в литературата не е извършвано директно сравняване на различни модели ресинхронизиращи устройства. В нашето проучване сравнихме Frontier I с Frontier II – различни модели CRT пулс генератори на една съща фирма с анатомичното място на имплантиране на ЛК електрод. Frontier I е устройство с два канала, при което ЛК и ДК електрод се свързват с конектор и ресинхронизират секвенциално. Frontier II е триканално

устройство, при което ЛК и ДК електрод се свързват в различни канали и това позволява по нататъчно репрограмизиране при нужда – секвенциална стимулация или водеща лява или дясна камера със съответното закъснение. Според данните, които получихме, пациентите с имплантирана ресинхронизираща система Frontier I имат съществена разлика в преживяемостта в зависимост от клона, в който е имплантиран ЛК електрод в полза на PVLV, докато при Frontier II тази разлика е несъществена. Frontier II позволява по-точно препрограмиране на водеща камера със съответното закъснение, при липса на подходящ анатомичен клон за пласиране на ЛК електрод, и повишава шанса за отговор към терапията.

За пръв път Tournoux et al.<sup>70</sup> показват, че използването на ЕхоКГ методи за оценка на острия хемодинамичен отговор след имплантация на CRT е полезен предиктор за дългосрочната прогноза при тези пациенти, независимо от етиологията (исхемична или неисхемична) на заболяването. В това проучване при 53 пациента е извършена ЕхоКГ 24 часа след имплантацията, при включено и при изключено устройство. Острият хемодинамичен отговор е измерен ЛК  $dP/dt$  с CW Doppler на митралната регургитация. Пациентите били разделени на две групи – добри респондери (с нарастване на ЛК  $dP/dt > 25\%$ ) и лоши респондери (с нарастване на ЛК  $dP/dt \leq 25\%$ ). Клиничният отговор към CRT е дефиниран като комбиниран показател между хоспитализации и смъртност на 12-тия месец. Групата на добрите респондери е със сигнификатно по-добър клиничен отговор от групата на лошите респондери ( $p=0,004$ ). В проучването не се открива корелация между дългосрочния клиничен отговор и показателите веднага след имплантацията - степен на митрална регургитация, ФИ и ЛК систолен обем. Olguz et al.<sup>71</sup> показват, че нарастването на ЛК  $dP/dt$  при пациенти след биветрикуларно пейсиране е сигнификатно по-високо при респондерите, отколкото при нонреспондерите. Те откриват, че нарастването на ЛК  $dP/dt$  с повече 22% три месеца след имплантация е предиктор за дългосрочен отговор към CRT.

В нашето проучване използваме наличието на леко подобрение във функционалния клас след имплантация на CRT като белег за остър хемодинамичен отговор. При анализа на данните откриваме директна връзка между този субективен показател и преживяемостта в популацията. Смятаме, че въпреки наличието на възможен значим плацебо ефект, този показател е по-добър,

отколкото използването на Доплер ЕхоКГ, поради факта, че не всички пациенти с ЛК дисфункция имат сигнификатна митрална регургитация, която е необходима за измерването на промяната в показателя ЛК  $dP/dt$  след имплантация.

Проучването COMPANION<sup>72</sup> включва общо 1520 пациента с III – IV функционален клас по NYHA СН. От тях 217 са с чист IV Ф.К., като показателят ФИ е сигнификатно по нисък в групата с IV Ф.К. ( $20,8 \pm 6,6$ ), отколкото групата с III Ф.К. ( $22,6 \pm 6,9$ ),  $p < 0,01$ . Особеността на включващия критерий за пациенти с IV Ф.К. в проучването е да бъдат „амбулаторни” - да нямат хоспитализация по повод декомпенсирала СН през последния един месец и да имат минимум 6 месеца очаквана продължителност на живот (т.е. пациентите да не са палиативни). Резултатите от двугодишното проследяване след имплантация на CRT са, че пациентите с IV Ф.К. и по-ниска ФИ имат сигнификатно по-висока обща смъртност, свързана със СН и ВСС, отколкото тези с III Ф.К. В проучване на Castel<sup>73</sup> при 40 пациенти с IV Ф.К. по NYHA, рандомизирани към CRT срещу медикаментозна терапия, не се открива сигнификатна разлика в преживяемостта за период от  $13,2 \pm 9,5$  месеца.

В нашето проучване установихме, че по-високата стойност на ЕхоКГ показател ФИ също корелира с по-добра преживяемост. Въз основа на тези данни и нашия клиничен опит смятаме, че сърдечната ресинхронизираща терапия не е палиативен метод за лечение на крайна фаза на СН и колкото по-рано в еволюцията на заболяването се приложи, толкова резултатите са по-добри. Според анализа на нашите данни субективният параметър промяна във функционалния клас СН във времето на проследяване е много по-важен параметър за преживяемостта, отколкото промяната във времето на обективния параметър ФИ.

Динамичната митрална регургитация е резултат на дисбаланс на окачването на митралната клапа. То зависи от фиксирането на клапния апарат и от силата на затваряне. Фиксирането се променя при ануларна дилатация, ЛК дилатация, разместване на папиларните мускули и промяна в индекса на сферичност. Силата на затваряне се намалява при понижаване на контрактилитета, глобална камерна дисинхрония, асинхрония в контракцията на папиларните мускули и нарушена систолна контракция на пръстена<sup>74,75</sup>. Ехокардиографията е полезен метод, който позволява качествена и количествена характеристика на МР със задоволителна точност<sup>76</sup>. В нашето изследване сме приложили

цветен, пулсов и тъканен Доплер за оценка на ЛК функция, ЛК асинхрония и степента на митралната регургитация по начина, използван от редица автори<sup>77-80</sup>. Проучването показва, че РТ намалява степента на митралната регургитация в непосредствения период след имплантиране. Този ефект не е свързан с редуцията на камерните размери и обеми. CRT намалява степента на функционалната МР, като увеличава силата на затваряне и подобрява координацията на папиларните мускули. Като показател за силата на затваряне сме използвали повишаването на ЛК  $dP/dt$  и трансмитралния градиент. Трансмитралният систолен градиент представлява разликата в ЛП и ЛК налягане на пълнене. В условия на асинхрония и ЛК дисфункция Breithardt и Lancellotti показват, че трансмитралният градиент достига късно своя максимум<sup>78,81</sup>. След CRT той нараства бързо до по-висока стойност. РТ води до по-висок трансмитрален градиент и до по-малка систолна деформация на клапата. В изследваната група подвърдихме тези динамични промени, свързани с ресинхронизацията, като установихме повишаване на систоления трансмитрален градиент и на ЛК  $dP/dt$  непосредствено след ресинхронизация. Доказано е, че ефектът от РТ е зависим от бивентрикуларното пейсиране и изчезва веднага при изключване на стимулацията. Изключването на бивентрикуларния кардиостимулатор води до остро увеличаване на степента на функционалната МР<sup>82</sup>.

В работата на Kanzaki<sup>83</sup> също се отчита, че в ранния постпроцедурен период след CRT се установява бързо подобряване на синхронността на ЛК контракция, което води до повишаване на ЛК  $dP/dt$  и ИФ. В резултат на това намалява степента на динамичната МР. Sundell<sup>85</sup>, Madaric<sup>84</sup> и други автори използват метода на конвергентния кръвоток за оценка на степента на МР. Като по-удобен и възпроизводим показател ние избрахме диаметъра на вена контракта, който показва сигнификантно намаление след процедурата.

Положителните ефекти на реверсивното ремоделиране се включват по-късно, както е показано в проучването на Madaric<sup>84</sup>. Дискусионна остава ролята на увеличената камерна сферичност и на дилатирания анулус. Доказва се, че увеличаването на ЛК систолна функция води до намаляване на фиксиращите сили върху митралните платна и това осигурява по-ефективно затваряне на клапата. Повечето автори смятат, че по-късната редуция на МР се дължи на намаляване на ЛК размери и реверсивно ремоделиране<sup>79,84,86</sup>. Този механизъм е описан в проучването MIRACLE, където степента на МР е измервана с цветната площ на

джета<sup>87</sup>. С цветен Доплер са и изследванията върху МР на Yu et al.<sup>89</sup> Методът е лесен за изпълнение и много популярен и поради това беше използван в нашето изследване за серийно проследяване. Той обаче има признати ограничения – зависим е от честотата на трансдюсера, кадровата честота, ексцентричността на джета. Breithardt et al. използват PISA метода за оценка на МР преди и след РТ<sup>81, 88</sup>. В нашето проучване, като използвахме цветната площ на джета на МР, доказваме, че в късната фаза, след 3-ия месец от РТ прогресиращото реверсивно ремоделиране чрез намаляване на ЛК сферичност и силите на опъване на платната може да доведе допълнително до намаление на динамичната МР.

Съвременните ЕхоКГ методи за изследване на асинхрония са<sup>90-94</sup>:

- атриовентрикуларна (пулсов Доплер: време на ЛК пълнене, E/A).
- интервентрикуларна (пулсов Доплер: механично изоставане; тъканен Доплер- TDI, пулсов или цветен; миокардна деформация - Strain, SR, 2D Strain).

- вътрекамерна (M-mode: забавяне на задната стена спрямо септума (SPWMD); 2D с фазов анализ на движението на миокарда; пулсов Доплер: аортен предизтласкващ интервал; тъканен Доплер- TDI, пулсов или цветен; миокардна деформация - Strain, SR, 2D Strain).

Атриовентрикуларната (AV) асинхрония се дефинира, когато времето за ЛК пълнене е по-малко от 40% от сърдечния цикъл. Съчетанието на удължен PR интервал и лоша систолна функция водят до пресистолна митрална регургитация, която допълнително влошава хемодинамиката.

Когато оценяваме интервентрикуларната асинхрония, трябва да имаме предвид, че физиологично ЛК контракция започва 10-20 msec по-късно от ДК. За асинхрония говорим при разлика над 40 msec, въпреки че някои автори приемат и над 20 msec<sup>59,94</sup>.

Нормалните стойности на аортния предизтласкващ интервал са  $93 \pm 14$  msec, над 140 msec се приема вътрекамерна (ВК) асинхрония.

С 2D ехок се измерва ВК асинхрония чрез забавянето на максималното движение (или максималното задебеляване) на задната стена спрямо септума на папиларно-мускулно ниво<sup>13,95</sup>. В работите на Pitzalis при SPWMD  $\geq 130$  msec се предсказва реверсивно ремоделиране<sup>13, 14</sup>.

Най-разпространена ЛК асинхрония се оценява с TDI. Но в литературата се предлагат различен брой на изследвани сегменти – от 2 до 12. Точките на измерване също са различни - до началото

(Penicka<sup>96</sup>), до върха (Bordachar<sup>97, 98</sup>) или до края на максималната систолна скорост. Вах използва 4 сегментен модел при 85 пациента, като измерва времето до пиковата систолна скорост (Ts) в 2 базални и 2 средни сегмента на междукамерната преграда (МКП) и на латералната стена (ЛС). Разлика МКП – ЛС >65 msec доказва подобряване на ФК с една степен и 6-минутната дистанция при ходене с 25% (чувствителност 92%, специфичност 92%)<sup>15, 99, 100</sup>. Yu et al.<sup>101</sup> създават 6- и 12-сегментен модел, като вторият е по-популярен и се използва в много проучвания и на други автори. Ние също сме включили в нашия протокол 12-сегментен модел. Стандартната девиация (SD) във времето до пиковата систолна скорост в 12-те сегмента (Ts-SD) се нарича индекс на асинхрония. В по-новите публикации на Yu индекс на асинхрония > 34,4 msec предсказва реверсивно ремоделиране с чувствителност и специфичност до 100%. Другият TDI параметър, който сме включили, е разликата във времето до максималната систолна скорост между най-ранния и най-късния сегмент на ЛК: Ts > 105 msec<sup>101,102</sup>.

Критиките към TDI се основават на това, че методът изследва скоростта на движение на миокарда, а контрактилитетът зависи от процента на локалната деформация и на степента ѝ за единица време (Strain, SR, 2D Strain)<sup>103,104</sup>. Sogaard доказва, че броят на сегментите със забавена лонгитудинална контракция корелира с повишаването на ФИ след РТ<sup>105</sup>.

Sogaard и Breithardt в различни проучвания показват, че постсистолното скъсяване изчезва след РТ<sup>105</sup>. Mele<sup>104</sup> et al. предлагат изследване на времето до пиковия strain в 12 сегмента и доказват че SD > 60 msec идентифицира респондерите. Ние не сме включили като задължителен параметър Strain и SR в протокола, поради техническите трудности те да се изследват на различни ЕхоКГ апарати и лошата възпроизводимост на резултатите между изследователите от нашата група. Проучвали сме ги само в отделни случаи.

Някои автори използват параметри за комбинирана интервентрикуларна и вътрекамерна асинхрония<sup>106, 107</sup>. Не сме ги включили поради убеждението, че е необходимо прецизно оценяване предимно на вътрекамерната асинхрония.

Yu et al. отдават голямо значение на подобряването на индекса на асинхрония след РТ, скъсяването на периода на изообемната контракция и увеличаването на времето на ЛК пълнене<sup>108</sup>. Нашите

резултати напълно потвърждават, че ефективната РТ променя последните два показателя. Но индексът на асинхрония, въпреки че намалява, не се променя сигнификантно при респондерите.

Реверсивното ремоделиране се оценява по критерии, изследвани в много проучвания, които сме публикували в редица обзори. Проучвания като PATH-CHF (2001), MUSTIC (2003), VIGOR-CHF(2002), MIRACLE (2003), КОНТАК-CD (2004) и др. доказват, че CRT намалява крайния систолен обем на ЛК (ТСО) с 8 -15% и увеличава ФИ с 4-6%<sup>20,22,109,110</sup>. Ролята на ЕхоКГ в предсказването на положителен отговор към CRT, обаче, остава неубедителна. В проучването CARE-HF<sup>24</sup> се доказва, че само интервентрикуларната асинхрония и систолното артериално налягане предсказват отговора към CRT. Особено разочароващ беше резултатът от проучването PROSPECT<sup>102</sup> (6 месеца, 300 пациента, първична цел: да намери достоверни ЕхоКГ предиктори на отговора към CRT). То показва, че нито един ЕхоКГ параметър не е достатъчно силен да предсказва отговора към CRT. То изтъкна и още нещо – необходимостта от високо качество на ЕхоКГ изображение и обучение на специалистите, изследващи асинхронията. Няма съмнение, че ЕхоКГ техника и различните интерпретации затрудняват в момента откриването на система от параметри за достоверно предсказване на респондери за CRT. Степента на изходната митрална регургитация (МР) и полезните ефекти от ресинхронизацията си влияят взаимно. Тежката МР, с ефективен регургитационен отвор > 20 mm<sup>94</sup> и тДРЛК > 75 mm предсказват липса на подобрене или влошаване след CRT, докато леката и умерената МР се подобряват сигнификантно<sup>81</sup>.

Като изводи бихме желали да посочим генерални проблеми, свързани с оценката на пациенти за РТ, както и технически проблеми в нашето проучване. Последните са свързани с малката група, което не позволи статистически анализ в подгрупите с ДКМП и ИБС. Не всички пациенти са осъществили по 4 контролни прегледа. Някои от кривите на цветния TDI са анализирани при ниска кадрова честота (под 100 f/s). Даваме си сметка и че предложеният протокол е доста сложен.

Генералните проблеми при анализа, които се обсъждат и в други проучвания<sup>93, 94,101</sup> произлизат от бифазния характер на скоростната крива на тъканния Доплер в латералната и задната стена. В повечето ЕхоКГ апарати липсва софтуер за точно определяне на времето на фазите на сърдечния цикъл. Има силна зависимост на

резултатите за Strain и SR от ъгъла на Доплеровия сигнал. Особено трудна е интерпретацията при дилатирани и люлеещи се сърца.

Няма публикации, които сравняват данни, получени при работа с различни ехокардиографски апарати. Това е първото проучване в литературата, където асинхронията се изследва с апарат, който не е модел на GE.

Въз основа на тези данни, официалните препоръки на European Society of Cardiology и проучванията до момента ние създадохме следния алгоритъм за поведение при пациенти със СН и имплантирано CRT (Схема 1).

Определящо за него се явява функционалният клас сърдечна недостатъчност по NYHA, като разделихме пациентите на две групи – с висок функционален клас (III – IV) и с нисък функционален клас (I – II). При групата с висок функционален клас определящи параметри се явяват наличие на синусов ритъм и широчина на QRS комплекс. При наличие на синусов ритъм, висок клас СН и широк QRS комплекс (над 120 msec) преминаваме към имплантиране на устройството. При наличие на тесен QRS комплекс (под 120 msec) определящ параметър се явява наличието на върекамерна асинхронност. При наличието на такава се преминава към имплантация на устройството, а при отсъствието ѝ приемаме, че вероятността пациентът да е нонреспондер е много висока и не препоръчваме имплантирането на ресинхронизиращо устройство.

При нисък функционален клас и синусов ритъм приемаме, че пациентът има добри шансове за отговор към терапията и не имплантираме CRT. Хроничното предсърдно мъждене се явява лош прогностичен белег и препоръчваме имплантация на ресинхронизираща система само при доказана асинхронност.

Важна част от алгоритъма се явява извършването на инвазивно изследване на коронарното кръвообращение с цел при исхемична генеза на заболяването да се извърши оптимална реваскуларизация, преди да се премине към имплантацията на CRT.

Въз основа на постпроцедурните резултати разделяме пациентите на три групи – респондери, суперреспондери и нонреспондери. Интерес представляват последните две групи. При групата на нонреспондерите препоръчваме имплантирането на допълнителен електрод при наличие на подходяща анатомия с цел оптимизиране на синхронизирането и/или промяна на водещата камера с препрограмизиране на устройството. Ако липсва резултат, конкретният пациент се насочва към включване в чакаща листа за трансплантация.

При суперреспондерите поради високия риск от ВСС, вероятно от ритъмна причина, препоръчваме по възможност upgrade на системата до CRT-R (CRT+ICD).

Схема 1. Алгоритъм за поведение при пациенти с имплантирано CRT.

## Изводи

1. Съществува ясна корелация между имплантиране на устройството и показателя преживяемост в проучваната популация. Не съществуват съществени разлики относно преживяемостта при двата пола.

2. Ползите от терапията не зависят съществено от показателите *ЕКГ, TDI ЕхоКГ, митрална инсуфициенция преди CRT, митрална инсуфициенция след CRT, функционален клас по NYHA преди CTR, клон на венозната система в който е имплантиран ЛК електрод, модел на устройството.*

3. Пациентите с имплантиран ЛК електрод в PVLV имат предимство относно преживяемостта спрямо пациентите с имплантиран ЛК електрод в LMV.

4. Пациентите с имплантирана ресинхронизираща система Frontier I имат съществена разлика в преживяемостта в зависимост от клона, в който е имплантиран ЛК електрод в полза на PVLV, докато при Frontier II тази разлика е несъществена. Frontier II позволява точно препрограмизиране на водеща камера със съответното закъснение, при липса на подходящ анатомичен клон за пласиране на ЛК електрод и повишава шанса за отговор към терапията.

5. Пациентите с по-висока ФИ преди имплантацията имат по-висока преживяемост, отколкото пациентите с по-ниска ФИ. Сърдечната ресинхронизираща терапия не е палиативен метод за лечение на крайната фаза на СН и колкото по-рано се приложи в хода на заболяването, толкова резултатите са по-добри. Острият хемодинамичен отговор веднага след имплантацията, водещ до леко подобрене във функционалния клас, е добър предиктор за отговор към ресинхронизиращата терапия. Субективният параметър промяна във функционалния клас СН във времето на проследяване

е много по-важен параметър за преживяемостта, отколкото промяната във времето на обективния параметър ФИ.

6. Налице е съществена редукция на степента на митралната регургитация на първата година от проследяването. Липсата на подобрене в степента на митрална регургитация корелира с тежестта на функционалния клас и отсъствието на обратно ремоделиране. Високостепената МР може да попречи на реверсивното ремоделиране и да послужи като предиктор за липса на отговор към CRT.

7. Повишаването на ФИ корелира стандартната девиация на времето до максималната систолна скорост ( $SD-Ts > 34,5$ ) и времето на ЛК пълнене ( $LVfill\ time/RR < 40\%$ ). Времето на ЛК пълнене  $< 40\%$  от RR интервал предсказва сигнификантно подобрене на ФИ.

## **Приноси според автора**

### **I. Диагностични аспекти**

1. Авторът въвежда за първи път в България нефармакологично лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност.

2. Това е първото цялостно проучване на пациенти (106 пациента) с тежка форма на сърдечна недостатъчност и имплантирана ресинхронизираща система за стимулация.

3. За първи път се въвежда протокол за доказване на асинхронност на камерната контракция и проследяване на тези пациенти с тъканен Доплер след имплантация на ресинхронизиращ стимулатор.

3. За първи път у нас се извършва систематизирано проследяване на пациенти с ресинхронизиращ електрокардиостимулатор и проследяване на пациенти с много добър отговор - дефинирани като суперреспондери, и пациенти с недобър отговор, дефинирани като нондеспондери.

4 Създава се алгоритъм за имплантация на пациенти с тежка форма на сърдечна недостатъчност и имплантирана ресинхронизираща система за стимулация.

5. Доказва се наличието на статистическа значимост за преживяемостта на пациентите с тежка форма на сърдечна

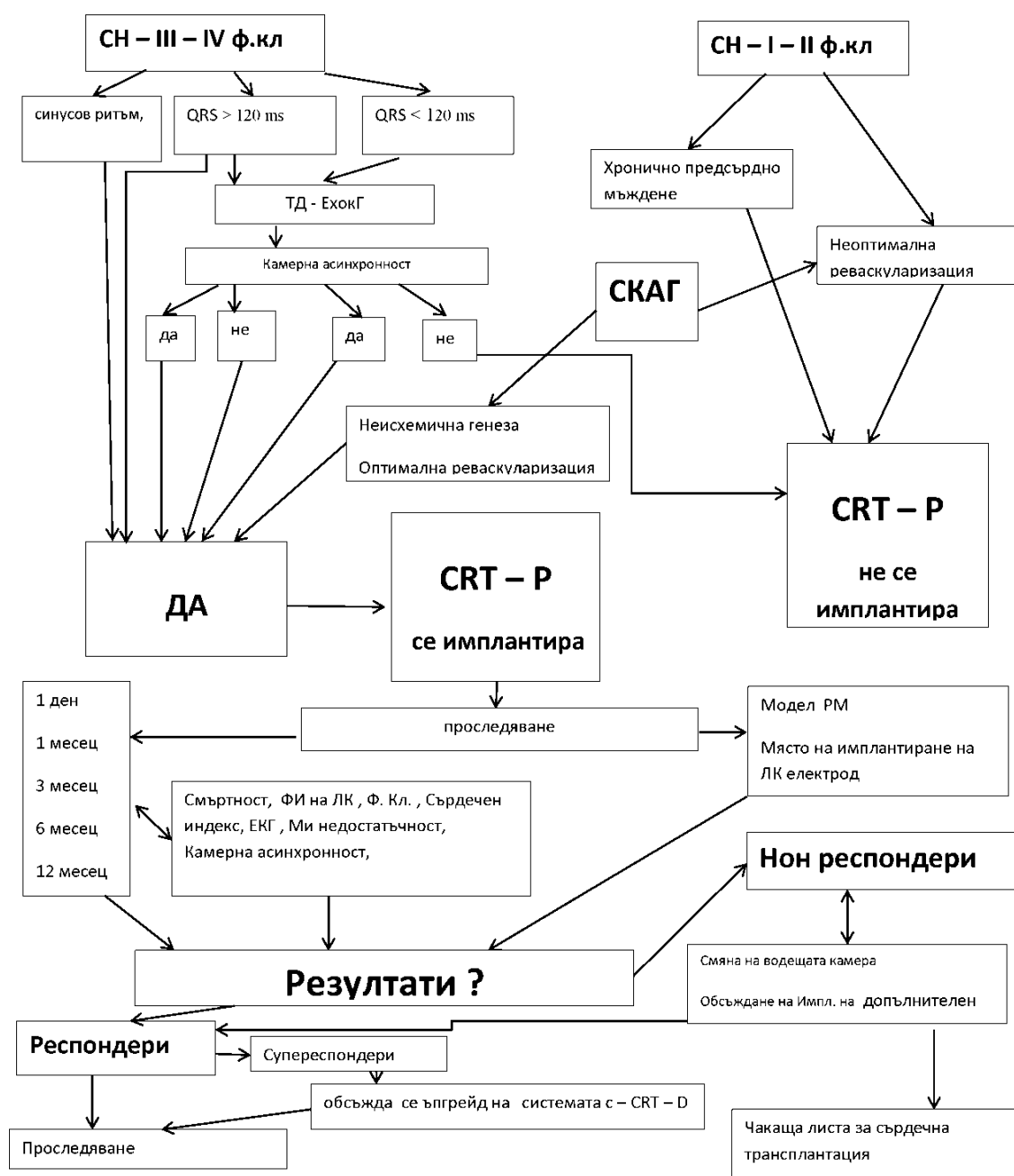
недостатъчност и имплантирана система за стимулация. Очертават се три основни показателя на влияние на преживяемостта – функционален клас, фракцията на изстласкване на лява камера и ранния хемодинамичен отговор.

6. За първи път в литературата се проследяват два типа ресинхронизиращи устройства, със и без възможност за програмиране на водещата камера за стимулация, и доказване на предимството на електрокардиостимулаторите с опция за смяна на водещата камера и програмиране на V-V времето.

## II. Хирургични аспекти

1. Запърви път унас се въвежда интраоперативен и анестезиологичен протокол за имплантация на CRT.
2. Въвежда се протокол за избор на интродусер за интубация на коронарния синус и избор на електрод за стимулация на ЛК според анатомията на коронарния синус.

### Алгоритъм за проследяване на пациенти със СН и CRT - P



## Литература

1. De Teresa, E., Chamorro, J.L., Pulpón, A. et al. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. - In: Steinbach et al., editors. Cardiac pacing. Proceedings of the 7th World Symposium on Cardiac Pacing, Vienna. Darmstadt: Dr Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co. K.G.; 1983, p. 395-401.
2. Cazeau, S., Ritter, P., Bakdah, H. et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. - Pacing Clin. Electrophysiol., 1994-17:1974-9.
3. Baldasseroni, S., Opasich, C., Gorini, M. et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1 year sudden and total mortality rate 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. – Am. Heart J., 2002;143:398-405.
4. Grines, C.L., Bashore, T.M., Boudoulas, H. et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. – Circulation, 1989;79:845-53.
5. Leon, A.R., Greenberg, J.M., Kanuru, N. et al. Cardiac resynchronization in patient with congestive congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. – JACC, 2002;39:1258-63.
6. Bader, H., Garrigue, S., Lafitte, S. et al. Intra left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. – JACC, 2004;43:248-56.
7. Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Zehr, K.J. et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. – Circulation, 2001;103:1759–1764.
8. Butter, C., Auricchio, A., Stellbrink et al. Effects of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. – Circulation, 2001;104:3026-9.
9. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. Eur Heart J (2010). [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)
10. Molhoek, K., Vane, L., Bootsma, M. et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization

therapy in patient with end-stage heart failure. - *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2004;27:308-13.

11. Bax, J.J., Ansalone, G., Breithardt, O.A. et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004;44:1-9.

12. Rouleau, F., Merheb, M., Geffroy, S. et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. - *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2001;24:1500-6.

13. Pitzalis, M.V., Iacoviello, M., Romito, R. et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002;40:1615-22.

14. Pitzalis, M.V., Iacoviello, M., Romito, R. et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005;45:65-9.

15. Bax, J.J., Molhoek, S.G., van Erven L. et al. Usefulness of tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. – *Am. J. Cardiol.*, 2003;91:94-7.

16. Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M. et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. – *Circulation*, 1999;99:2993–3001.

17. Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S. et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. – *Am. J. Cardiol.*, 1999;83:130D–135D.

18. Cazeau, S., Leclerc, C., Lavergne, T. et al, for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. - *N. Engl. J. Med.*, 2001;344:873–880.

19. Auricchio, A., Stellbrink, C., Sack, S. et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. – *Am. J. Cardiol.*, 1999;83:130D–135D.
20. Abraham, W.T., Fisher, W.G., Smith, A.L. et al, for the Multisite Insync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) investigators and coordinators. Double-blind, randomized controlled trial of cardiac resynchronization in chronic heart failure. – *N. Engl. J. Med.*, 2002;346:1845–1853.
21. Young, J.B., Abraham, W.T., Smith, A.L. et al. Safety and efficacy of combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in patients with advanced chronic heart failure: the Multicenter Insync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trial. – *JAMA*, 2003;289:2685–2694.
22. Bristow, M.R., Saxon, L.A., Boehmer, J. et al. Cardiac-Resynchronization Therapy With or Without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure (COMPANION). – *N. Engl. J. Med.*, 2004;350:2140–2150.
23. Cleland, J.G.F., Daubert, J.C., Erdmann, E. et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design, and end-points. – *Eur. J. Heart Fail.*, 2001;3:481–489.
24. Cleland, J., Daubert, J.C., Erdmann, E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. – *N. Engl. J. Med.*, 2005;352:1539–1549.
25. Fox, D.J., Fitzpatrick, A.P., Davidson, N.C. Optimisation of cardiac resynchronization therapy: addressing the problem of "nonresponders.". – *Heart*, 2005;91:1000–1002.
26. Bax, J.J., Gorcsan, J. III. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Responseto Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009;53:1933–1943.
27. Yu, C.M., Lin, H., Zhang, Q. et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. – *Heart*, 2003;89:54–60.

28. Chung, S., Leon, R., Tavazzi, L. et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) Trial. – *Circulation*, 2008;117:2608-2616.
29. Butter, C., Auricchio, A., Stellbrink, C. et al. on behalf of the Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II (PATH-CHF II) study group. Effect of resynchronization therapy site on the systolic function of heart failure patients. – *Circulation*, 2001;104:3026–3029.
30. Wang, P.L., Kramer, A., Estes, NAM. et al. Timing cycles for biventricular pacing. – *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2002;25:62–75.
31. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. – *Eur. Heart. J.*, 2008;29:2388–2442.
32. Yu, C.M., Sanderson, J.E., Gorcsan III. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. - *European Heart Journal*, 2010;31,2326–2339.
33. Abraham, W.T., Young, J.B., Leon, A.R. et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. – *Circulation*, 2004;110:2864–8.
34. Linde, C., Abraham, W.T., Gold, M.R. et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008;52:1834–43.
35. Daubert, C., Gold, M.R., Abraham, W.T. et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the Reverse. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009;54:1837–46.

36. Moss, A.J., Hall, W.J., Cannom, D.S. et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. – *N. Engl. J. Med.*, 2009;361:1329–38.
37. Dickstein, K., Bogale, N., Priori, S., Auricchio, A., Cleland, J.G., Gitt, A., Limbourg, T., Linde, C., van Veldhuisen, D.J., Brugada, J. The European cardiac resynchronization therapy survey. – *Eur. Heart J.*, 2009;30:2450–2460.
38. Gasparini, M., Auricchio, A., Metra, M., Regoli, F., Fantoni, C., Lamp, B., Curnis, A., Vogt, J., Klersy, C. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. – *Eur. Heart J.*, 2008;29:1644–1652.
39. Gasparini, M., Steinberg, J.S., Arshad, A. et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. – *Eur. Heart J.*, 2010;31:976–983.
40. Ferreira, A.M., Adragao, P., Cavaco, D.M. et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. – *Europace*, 2008;10:809–815.
41. Daubert, J.C. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. – *Europace*, 2004;5 Suppl1:S1–S4.
42. Khadjooi, K., Foley, P.W., Chalil, S. et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. – *Heart*, 2008;94:879–883.
43. Delnoy, P.P., Ottervanger, J.P., Luttikhuis, H.O. et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. – *Am. J. Cardiol.*, 2007;99:1252–1257.
44. Upadhyay, G.A., Choudhry, N.K., Auricchio, A. et al. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008;52:1239–1246.

45. Gasparini, M., Auricchio, A., Regoli, F. et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006;48:734–743.
46. Higgins, S.L., Hummel, J.D., Niazi, I.K. et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003;42: 1454–1459.
47. Rivero-Ayerza, M., Theuns, D.A., Garcia-Garcia, H.M. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: ameta-analysis of randomized controlled trials. – *Eur. Heart J.*, 2006;27:2682–2688.
48. Bradley, D.J., Bradley, E.A., Baughman, K.L. et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: ameta-analysis of randomized controlled trials. – *JAMA*, 2003;289:730–740.
49. Mc Alister, F.A., Ezekowitz, J.A., Wiebe, N. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. – *Ann. Intern. Med.*, 2004;141:381–390.
50. Lam, S.K., Owen, A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. – *Br. Med. J.*, 2007;335:925.
51. Stabile, G., Solimene, F., Bertaglia, E. et al. Long-term outcomes of CRT-PM versus CRT-D recipients. – *Pacing. Clin. Electrophysiol.*, 2009; 32 (Suppl. 1):S141– S145.
52. Leyva, F., Foley, P., Chalil, S. et al. Female gender is associated with a better outcome after cardiac resynchronization therapy. – *PACE*, 2011;34:82–88.
53. Arshad, A., Moss, A., Foster, E. et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011;57:813–20.
54. Petrie, M.C., Dawson, N.F., Murdoch, D.R. et al. Failure of women's hearts. – *Circulation*, 1999;99:2334–2341.

55. Barker, W., Mullooly, J., Getchell, W. et al. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994. – *Circulation*, 2006;113:799–805.
56. Schocken, D.D., Arrieta, M.I., Leaverton, P.E. et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992;20:301–306.
57. Jong, P., Vowinckel, E., Liu, P.P. et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: A population-based study. – *Arch Intern. Med.*, 2002;162:1689–1694.
58. Daubert, C., Gold, M.R., Abraham, W.T. et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009;54:1837–46.
59. Bax, J.J., Abraham, T., Barold, S.S. et al. Cardiac resynchronization therapy part 1—issues before device implantation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005;46:2153–67.
60. Bax, J.J., Abraham, T., Barold, S.S. et al. Cardiac resynchronization therapy part 2—issues during and after device implantation and unresolved questions. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005;46:2168–82.
61. Gasparini, M., Mantica, M., Galimberti, P. et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? – *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2003;26:162–8.
62. Gold, M.R., Auricchio, A., Hummel, J.D. et al. Comparison of stimulation sites within left ventricular veins on the acute hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy. – *Heart Rhythm*, 2005;2: 376–81.
63. Lane, R.E., Chow, A.W., Mayet, J. et al. The interaction of interventricular pacing intervals and left ventricular lead position during temporary biventricular pacing: evaluated by tissue Doppler imaging. – *Heart*, 2007;93:1426–32.

64. Ansalone, G., Giannantoni, P., Ricci, R. et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002;39:489–99.
65. Dekker, A.L., Phelps, B., Dijkman, B. et al. Epicardial left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: optimal pace site selection with pressure-volume loops. – *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004;127:1641–7.
66. Murphy, R.T., Sigurdsson, G., Mulamalla, S. et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. – *Am. J. Cardiol.*, 2006;97:1615–21.
67. Becker, M., Kramann, R., Franke, A. et al. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2 D echocardiography. – *Eur. Heart J.*, 2007;28:1211–20.
68. Becker, M., Franke, A., Breithardt, O.E. et al. Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronization therapy. A two-dimensional strain echocardiography study. – *Heart*, 2007;93:1197– 203.
69. Van de Veire, N.R., De Sutter, J., Van Camp, G. et al. Global and regional parameters of dyssynchrony in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. – *Am. J. Cardiol.*, 2005;95:421–3.
70. Tournoux, F.B., Alabiad, C., Fan, D. et al. Echocardiographic measures of acute haemodynamic response after cardiac resynchronization therapy predict long-term clinical outcome. – *Eur. Heart J.*, 2007;28(9):1143-1148.
71. Oguz, E., Dagdeviren, B., Bilsel, T. et al. Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2002;4:83–90.
72. Lindenfeld, J., Feldman, A.M., Saxon, L. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. – *Circulation*, 2007;115:204–212.

73. Castel, M.A., Magnani, S., Mont, I et al. Survival in New York Heart Association Class IV heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy compared with patients on optimal pharmacological treatment. – *Europace*, 2010;12(8):1136-1140.
74. Agricola, E., Oppizzi, M., Galderisi, M. et al. Role of regional mechanical dyssynchrony as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. – *Heart*, 2006; 92:1390–5.
75. Agricola, E., Oppizzi, M., Pisani, M. et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. – *Eur. J. Echocardiogr.*, 2008; 9, 207–221.
76. Pierard, L. Left ventricular dyssynchrony and functional mitral regurgitation: two dynamic conditions. – *Eur. Heart. J.*, 2007; 28:924–925.
77. Bax, J.J., Poldermans, D. Mitral regurgitation and left ventricular dyssynchrony: implications for treatment. – *Heart*, 2006;92:1363-1364.
78. Lancellotti, P., Melon, P., Sakalihasan, N. et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in heart failure. – *Am. J. Cardiol.*, 2004; 94:1462–1465.
79. Lancellotti, P., Stainier, P.Y., Lebois, F., Pierard, L.A. Effect of ventricular dyssynchrony on dynamic mitral regurgitation in patients with left heart failure due to coronary artery disease. – *Am. J. Cardiol.*, 2005; 96:1304.
80. Sabbah, H., Rosman, H., Kono, T. et al. On the mechanism of functional mitral regurgitation. – *Am. J. Cardiol.*, 1993;72:1074–6.
81. Breithardt, O., Sinha, A., Schwammenthal, E. et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003;41:765–770.
82. Brandt, R., Reiner, C., Arnold, R. et al. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. - *European Heart J.*, 2006 27, 187–192.

83. Kanzaki, H., Bazaz, R., Schwartzman, D. et al. Mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004;44:1619–1625.
84. Madaric, J., Vanderheyden, M., Van Laethem, C. et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with LV dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. – *Eur. Heart J.*, 2007;28:2134–214.
85. Sundell, J., Engblom, E., Koistinen, J. et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004;43:1027–1033.
86. Piérard, L., Lancellotti, P. When and how does cardiac resynchronization therapy reduce dynamic mitral regurgitation? - *Eur. Heart J.*, 2007, 28:2055-2056.
87. Sutton, St. J., Plappert, T., Abraham, W. et al. for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. – *Circulation*, 2003;107:1985–1990.
88. Lancellotti, P., Gerard, P., Pierard, L. et al. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. – *Eur. Heart J.*, 2005;26:1528–1532.
89. Yiu, S., Enriquez-Sarano, M., Tribouilloy, C., Seward, J.B., Tajik, A.J. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study. *Circulation*, 2000;102:1400–6.
90. Bleeker, G.B., Bax, J.J., Schalij, M.J., van der Wall, E.E. TDI to assess left ventricular dyssynchrony and resynchronization therapy. – *Eur. J. Echocardiogr.*, 2005;12:154–162.
91. Gorcsan, J., Gulati, V.K., Mandarino, W.A., Katz, W.E. Color-coded measures of myocardial velocity throughout the cardiac cycle by tissue Doppler imaging to quantify regional left ventricular function. *Am. Heart J.*, 1996;131:1203-1213.

92. Jansen, A.H., Bracke, F., van Dantzig, J.M. et al. Optimization of pulsed wave tissue Doppler to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2006;19:185–191.
93. Lane, R., Chow, A.W., Peters, N., Davies, D., Mayet, J. Tissue Doppler imaging guided patient selection and haemodynamic optimisation in patients receiving cardiac resynchronisation therapy (CRT). – *Heart*, 2004; 90:A22-A23.
94. Ansalone, G., Giannantoni, P., Ricci, R. et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002 Feb 6;39(3):489-99.
95. Marcus, G., Rose, E., Vioria, E.M. et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005;46:2208–14.
96. Penicka, M., Bartunek, J., de Bruyne, B. et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. – *Circulation*, 2004;109:978- 983.
97. Bordachar, P., Lafitte, S., Reuter, S. et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004;44:2157-2165.
98. Notabartolo, D., Merlino, J.D., Smith, A.L. et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. – *Am. J. Cardiol.*, 2004;94:817-820.
99. Bax, J.J., Bleeker, G.B., Marwick, T.H. et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004;44:1834–40.
100. Bax, J.J., Marwick, T.H., Molhoek, S.G. et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in

patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. – *Am. J. Cardiol.*, 2003;92:1238-1240.

101. Yu, C.M., Fung, J.W., Zhang, Q. et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. – *Circulation*, 2004;110:66-73.

102. Zhang, Q., Yu, C.M., Fung, J.W. et al. Postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007;74:1161-169.

103. Helm, R.H., Leclercq, C., Faris, O.P. et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain; implications for assessing cardiac resynchronization.– *Circulation*, 2005;111:2760–7.

104. Mele, D., Pasanisi, G., Capasso, F. et al. Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. – *Eur. Heart J.*, 2006;27:1070-1078.

105. Sogaard, P., Egeblad, H., Kim, W.Y. et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002;40:723–730.

106. Lane, R., Chow, A.W., Peters, N.S., Mayet, J. Electrical or mechanical dispersion: Predictor of cardiac resynchronisation therapy. – *Heart*, 2003; 89:41-41.

107. Lane, R., Mayet, J., Peters, N., Davies, D., Chow, AW. Comparison of temporary bifocal right ventricular pacing and biventricular pacing for heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. – *Heart*, 94:53-58.

108. Yu, C.M., Fung, W.H., Zhang, B. et al. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy- current and future perspectives. – *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005;16:1-8.

109. Gras, D., Leclercq, C., Tang, A.S., Bucknall, C. et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure—The Multicenter InSync Clinical Study. – *Eur. J. Heart Fail.*, 2002;4:311-320.
110. Lozano, I., Bocchiardo, M., Ahtelik, M. et al., VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group. Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. - *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2000;23:1711–2.
111. Bleeker, B., Yu, C.M., Nihoyannopoulos, P. et al. Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronisation therapy. – *Heart*, 2007;93:1339-1350.
112. Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. – *Circulation*, 2006;114:e257–e354.
113. Maisel, W.H., Stevenson, L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. – *Am. J. Cardiol.*, 2003; 91:2D–8D.
114. Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D’Agostino, R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. – *Circulation*, 1998;98:946–952.
115. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. – *N. Engl. J. Med.*, 1987;316:1429–1435.
116. Doval, H.C., Nul, D.R., Grancelli, H.O. et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*, 1994;344:493–498.

117. Dries, D.L., Exner, D.V., Gersh, B.J. et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998;32:695–703.
118. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. – *N. Engl. J. Med.*, 1992;327:685–691.
119. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. – *N. Engl. J. Med.*, 1991;325:293–302.
120. Carson, P.E., Johnson, G.R., Dunkman, W.B. et al. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. - *Circulation*, 1993;87:VI102–VI110.
121. Deedwania, P.C., Singh, B.N., Ellenbogen, K. et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHFSTAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. – *Circulation*, 1998;98:2574 –2579.
122. Torp-Pedersen, C., Moller, M., Bloch-Thomsen, P.E. et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. – *N. Engl. J. Med.*, 1999;341:857– 865.
123. Stevenson, W.G., Stevenson, L.W. Atrial fibrillation in heart failure. – *N. Engl. J. Med.*, 1999;341:910 –911.
124. Mathew, J., Hunsberger, S., Fleg, J. et al. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. - *Chest.*, 2000;118:914 – 922.

125. Crijns, H.J., Tjeerdsma, G., de Kam, P.J. et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. - *Eur. Heart J.*, 2000;21:1238 –1245.
126. Nattel, S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca channel abnormalities: cause, consequence, or innocent bystander? – *Circ. Res.*, 1999;85:473– 476.
127. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R. et al. Atrial fibrillation begets Zankar et al *Cardiology in Review* Volume 15, Number 6, November/December 2007 314 © 2007 Lippincott Williams & Wilkins atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. – *Circulation*, 1995;92:1954 –1968.
128. Solti, F., Vecsey, T., Kekesi, V. et al. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. – *Cardiovasc. Res.*, 1989;23:882–886.
129. Van den Berg, M.P., Tuinenburg, A.E., Crijns, H.J. et al. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversiess. - *Heart*, 1997;77: 309–313.
130. Tomaselli, G.F., Marban, E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. – *Cardiovasc. Res.*, 1999;42:270 –283.
131. Zile, M.R., Brutsaert, D.L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II. Causal mechanisms and treatment. – *Circulation*, 2002;105:1503–1508.
132. Li, D., Shinagawa, K., Pang, L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. – *Circulation*, 2001;104:2608 –2614.
133. Li, D., Fareh, S., Leung, T.K. et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. – *Circulation*, 1999; 100:87–95.
134. Li, D., Melnyk, P., Feng, J. et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. – *Circulation*, 2000;101:2631– 2638.

135. Nattel, S., Li, D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. – *Circ. Res.*, 2000;87:440–447.
136. Pardaens, K., Van Cleemput, J., Vanhaecke, J. et al. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. – *Heart*, 1997;78:564 –568.
137. Naito, M., David, D., Michelson, E.L. et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. – *Am. Heart J.*, 1983;106:284 – 291.
138. Clark, D.M., Plumb, V.J., Epstein, A.E. et al. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997;30:1039 –1045.
139. Shinbane, J.S., Wood, M.A., Jensen, D.N. et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997;29:709 –715.
140. Luo, M.H., Li, Y.S., Yang, K.P. Fibrosis of collagen I and remodeling of connexin 43 in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. – *Cardiology*, 2006;107:248 –253.
141. Tuinenburg, A.E., Van Veldhuisen, D.J., Boomsma, F. et al. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm. – *Am. J. Cardiol.*, 1998;81: 1207–1210.
142. Molhoek, S.G., Bax, J.J., Bleeker, G.B. et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. – *Am. J. Cardiol.*, 2004;94:1506 –1509.
143. Ezekowitz, J.A., Armstrong, P.W., McAlister, F.A. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. – *Ann. Intern. Med.*, 2003;138:445–52.

144. Bardy, G.H., Lee, K.L., Mark, D.B. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. – *N. Engl. J. Med.*, 2005;352:225–37.
145. Zipes, D.P., Camm, A.J., Borggrefe, M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. - *Circulation* 2006;114:e385–e484.
146. Kies, P., Bax, J.J., Molhoek, S.G. et al. Effect of left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy on frequency of ventricular arrhythmias. – *Am. J. Cardiol.*, 2004;94:130 –2.
147. Abraham, W.T. On behalf of the Multisite Insync Randomized Clinical Evaluation MIRACLE investigators and coordinators. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation MIRACLE. – *J. Card. Fail.*, 2000;6:369–380.
147. Desai, A.D., Burke, M.C., Hong, T.E. et al. Predictors of appropriate defibrillator therapy among patients with an implantable defibrillator that delivers cardiac resynchronization therapy. - *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2006 May;17(5):486-90.
148. Kies, P., Bax, J.J., Molhoek, S.G. et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on inducibility of ventricular tachyarrhythmias in cardiac arrest survivors with either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. –*Am. J. Cardiol.*, 2005;95:1111– 4.
149. Hunt, S.A., Abraham, W.T., Chin, M.H. et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). –*J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005;46:1116–1143.
150. Feldman, A.M., de Lissovoy, G., Bristow, M.R. et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005;46:2311–2321.

151. Yao, G., Freemantle, N., Calvert, M.J. et al. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. – *Eur. Heart J.*, 2007 Jan;28(1):42-51.
152. Bordachar, P., Lafitte, S., Reuter, S. et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004;44: 2157–65.
153. Breithardt, O.A., Stellbrink, C., Kramer, A.P. et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002;40:536–45.
154. Kawaguchi, M., Murabayashi, T., Fetters, B.J. et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002;19:2052– 8.
155. Ansalone, G., Giannantoni, P., Ricci, R. et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. – *Am. Heart J.*, 2001;142:881–96.
156. Garrigue, S., Reuter, S., Labeque, J.N. et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. – *Am. J. Cardiol.*, 2001;88:1436–41.
157. Yu, C.M., Chau, E., Sanderson, J.E., et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. – *Circulation*, 2002;105:438–45.
158. Notabartolo, D., Merlino, J.D., Smith, A.L. et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. – *Am. J. Cardiol.*, 2004;94:817–20.

159. Sogaard, P., Egeblad, H., Pedersen, A.K. et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. – *Circulation*, 2002;106:2078–84.
160. Sun, J.P., Chinchoy, E., Donal, E. et al. Evaluation of ventricular synchrony using novel Doppler echocardiographic indices in patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. – *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2004;17:845–50.
161. Popovic, Z.B., Grimm, R.A., Perlic, G. et al. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function. – *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002;13:1203–8.
162. Dohi, K., Suffoletto, M.S., Schwartzman, D., Ganz, L., Pinsky, M.R., Gorcsan, J. III. Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy. – *Am. J. Cardiol.*, 2005;96:112–6.
163. Gorcsan, J., III, Kanzaki, H., Bazaz, R., Dohi, K., Schwartzman, D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. – *Am. J. Cardiol.*, 2004;93:1178–81.
164. Yu, C.M., Zhang, Q., Fung, J.W. et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005;45: 677–84.
165. Kühl, H.P., Schreckenber, M., Rulands, D. et al. High-resolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004;43:2083–90.
166. Kapetanakis, S., Siva, A., Corrigan, N., Cooklin, M., Kearney, M.T., Monaghan, M.J. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. – *Circulation*, 2005;112:992–1000.

167. Zhang, Q., Yu, C.M., Fung, J.W. et al. Assessment of the effect of cardiac resynchronization therapy on intraventricular mechanical synchronicity by regional volumetric changes. – Am. J. Cardiol., 2005; 95:126 –9.

### **СБАЛССЗ “Св. Екатерина” – София**

**Дейност на к-т Електрокардиостимулация за 2007, 2008, 2009,  
2010 и 2011 г.**

#### **д-р Светослав Йовев**

Публикации:

1. Hemodynamic and clinical effects after resynchronization therapy  
S. Iovlev. Dep. of Cardiology, University Hospital “St. Ekaterina”  
M. Staneva. Dep. of Vascular Surgery, Tokuda Hospital  
5-8 декември 2007 г. Egoecho. Lisabon. Potrugal.

2. Сърдечна ресинхронизираща терапия. Дефиниция и възможности.

Ч. Панайотов, Св. Йовев, С. Куртев, Н. Рунев.  
Българска кардиология (под печат).

3. Лечение на сърдечна недостатъчност чрез ресинхронизиращ пейсмейкър.

Д-р Светослав Йовев, Д-р Мая Стоилова, Д-р Борис Славчев, Доц. Юлия Джоргова, УНСБАЛ “Св.Екатерина” София  
CardioD (под печат).

4. Йовев, Св. Ресинхронизираща терапия (електрокардиостимулация) при сърдечна недостатъчност. - Българска кардиология 4/ 2002, с. 78.

5. Йовев, Св. Хирургично лечение на ритъмните и проводни нарушения. Учебник по сърдечно-съдова хирургия и интервенционална кардиология. С., 2002, Гл. 14, 581-625.

6. Йовев, С., Джоргова, Ю., Димитров, Н., Станева, М. Ефектът от ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност и асинхронност на камерната контракция.

X Национален конгрес по кардиология. 27-29 октомври 2006 год.

#### **Работни срещи:**

1. Pacemaker Workshop. 23 – 24 март, 2007 г., УНСБАЛ “Св.Екатерина” – София.

2. Pacemaker Workshop. 30-31 март, 2007 г., Велинград.
3. Pacemaker Workshop. 26 май, 2007 г., Казанлък.
4. III Национален конгрес по инвазивна кардиология – София. 5- 7, 10, 2007 г., София. - Life case – Имплантация на СРТ – Р - д-р. Св. Йовев.
5. Workshop on Cardiac Resynchronization Therapy. София, 14.06.2008 г.  
Комбиниран подход при лечение на сърдечна недостатъчност – избор на подходящо устройство за всеки пациент CRT-R или CRT-D – лекция – д-р Св. Йовев.
- Техники на имплантации на CRT – лекция. д-р Св. Йовев.
- Life case – Имплантация на СРТ – Р. д-р Св. Йовев.
6. UPDATE ON THERAPY OF CARDIAC ARRHYTHMIAS. October 17-18, 2008 Sofia.  
Ресинхронизираща терапия – опит и проблеми. – д-р Св. Йовев.
6. Workshop on Cardiac Resynchronization Therapy. София - 13.06.2009 г.  
What is new in CRT?  
Update on the latest CRT clinical indications? д-р Св. Йовев.
- Life case – Имплантация на СРТ – Р. д-р Св. Йовев.
7. Workshop on Cardiac Resynchronization Therapy. 11-12-13. 02. 2010, София.  
Life case - Имплантация на CRT – D. д-р Св. Йовев.
8. Среща на експертите по електрокардиостимулация и електрофизиология.  
16-17 април 2010 г., София.  
Развитие на електрокардиостимулацията в България през последните 10 години - имаше ли развитие ? д-р Св. Йовев.  
Как положението на ЛК електрод влияе върху клиничния резултат?  
д-р Св. Йовев.
9. Среща на експертите по електрокардиостимулация и електрофизиология.  
16 – 17 април 2010 г., Хотел “Метрополитан”, София.  
Развитие на кардиостимулацията в България през последните 10 години – имаше ли развитие ?  
Как положението на ЛК електрод влияе върху клиничния резултат при пациенти с имплантирана Ресинхронизираща система за стимулация.
10. Научна сесия за обучение на специализанти по кардиология.  
24.04.2010 г., Хотел “Централ”, София

Ресинхронизираща терапия.

11. Focus lecture “ Cardiac Resynchronisation Therapy : An Update”

Prof. A. Oto

модератор : д-р Св. Йовев.

Национален конгрес по Кардиология.

07-10.10.2010 г., Албена.

12. “Ресинхронизираща терапия при пациенти с тесен камерен комплекс и средностепенна форма на сърдечна недостатъчност”

Съвместна сесия на ДКБ и Българската асоциация по пейсмейкъри и електрофизиология.

“Постоянна електрокардиостимулация”

модератори: д-р Св. Йовев, д-р В. Велчев, доц. Й. Узунагелов

Национален конгрес по кардиология.

07-10.10.2010 г., Албена.

13. Фокус лекция "Практически методи за достъп до стурктурите на дясно сърце за временна и постоянна електрокардиостимулация"

д-р С. Стоименов

модератор: д-р Св. Йовев

Национален конгрес по кардиология.

07-10.10.2010 г., Албена.

14. Обучителен модул

“Съвреченни акценти в кардиостимулацията”

“Класически и нови индикации за имплантация на ресинхронизираща система за стимулация”.

д-р Св. Йовев

модератор : д-р Св. Йовев

Национален конгрес по кардиология.

07-10.10.2010 г., Албена.

15. Аритмии и кардиостимулатори – модератори : доц. Т.

Балабански, д-р Св. Йовев

модериран постер - Имплантация на левокамерен електрод при сърдечно – съдови структурни аномалии.

д-р Св. Йовев, д-р М. Стоилова и доц. Ю.Джоргова

Национален конгрес по кардиология.

07-10.10.2010 г., Албена.

16. Аритмии и кардиостимулатори – модератори : доц. Т.

Балабански, д-р Св. Йовев

модериран постер – Имплантация на допълнителен левокамерен електрод при пациент с имплантирана система за ресинхронизация.

д-р Св. Йовев, д-р М. Стоилова и доц. Ю.Джоргова

Национален конгрес по кардиология.

07-10.10.2010 год. Албена.

17. Сърдечна недостатъчност, заболявания на миокард и перикард –  
модератори : доц. В. Сиракова, доц. П. Гацов  
модериран постер – Ехокардиографско проследяване на пациенти,  
преминали през ресинхронизираща терапия.

Д-р Е. Дочева, д-р Св. Йовев, доц. Ю. Джоргова

Национален конгрес по кардиология.

07-10.10.2010 г., Албена.

2011 год.

Новости в Европейските препоръки за лечение на сърдечна  
недостатъчност 19 февруари 2011 год. Хотел «Дедеман Принцес»,  
София.

Заседание II

Модератори : д-р Йовев, доц. Л. Спасов

- „Нови индикации в сърдечната ресинхронизираща терапия“

д-р Св. Йовев

- „Актуални проблеми на сърдечната ресинхронизираща  
терапия“

д-р Св. Йовев

- „Механична и електрическа диссинхрония“

д-р Св. Йовев, д-р Петровски

Зимно училище за специализанти по кардиология 10-13 март 2011  
г., хотел “Самоков”, к.к. Боровец

10:00 – 10:20 Роля на ресинхронизиращата терапия в лечението на  
сърдечната недостатъчност

д-р Светослав Йовев, д-р Светослав Куртев

16:30 – 19:30 Сесия 5: Артериална хипертония, Предсърдно  
мъждене и аортна патология

Модератор: д-р Светослав Йовев

Мерк Академия 2011 „Сърдечната недостатъчност – от William  
Harvey до стволовите клетки и генната терапия или терапевтични  
възможности за отдалечаване на предизвестената смърт”  
организира от Фондация „Академия Кардиология” благодарение на  
обучителен грант на Мерк България. **проведен от 1 до 3 април  
2011 г. , в хотел “Калина Палас”, Трявна.**

Лекция на тема „Ресинхронизираща терапия при пациенти със сърдечна недостатъчност” 2 април 2011 г., между 17.30–18.30 ч. – лектор д-р Светослав Йовев.

#### **Курсове.**

1. Ритъмно – проводни нарушения. Постоянна Електрокардиостимулация.

Временна Електрокардиостимулация. – 15-26. 10. 2007 год.

2. Основен курс по кардиология

05.04.2010 – 05.05.2010 год. УНСБАЛ “Св. Екатерина” - София.

НКТ – класификация, електрогенеза, етиология и диагностика. - 45 мин.

С-м на камерна преекситация. – 45 мин.

Камерни тахикардии – класификация електрогенеза, етиология и диагностика. - 45 мин.

Нефармакологични методи за лечение на ритъмни нарушения. 45 мин.

ВСС – кардио – респираторна ресусцитация. – 45 мин.

Проводни нарушения и кардиостимулация. – 45 мин.

Ресинхронизираща терапия. – 45 мин.

3. Основен курс за мед.сестри. СБАЛССЗ „Св. Екатерина “ - София.

„Ритъмни и проводни нарушения. Електрокардиоверзио – индикации, техника, усложнения.“ д-р Светослав Йовев, д-р Светослав Куртев

28. 02.2011 г., 22.03.2011 г.

#### Публикации по темата

1. В. Йотова, Св. Йовев, М. Станева. Значение на степента на митралната регургитация за резултатите след ресинхронизираща терапия. - Сърдечно-съдови заболявания, 2008, 38(2).

2. В. Йотова, Св. Йовев, М. Станева. Ехокардиографски протокол за изследване на пациентите за ресинхронизираща терапия и анализ на данните. - БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ, том XV, 2009, № 3, с. 22 – 29.

3. Св. Йовев, М. Стоилова, Б. Славчев, Ю. Джоргова, В. Йотова, Г. Димитрова. Лечение на сърдечната недостатъчност чрез ресинхронизиращ пейсмейкър. - Медицински дайджест, бр.1, 2008.

4. S. Iovev, M. Staneva, V. Yotova. Hemodynamic and clinical effects after resynchronization therapy. – EuroEcho, 11, 2007, Lisboa, abstr. Suppl.
5. UPDATE ON THERAPY OF CARDIAC ARRHYTHMIAS october 17-18, 2008 Sofia. Ресинхронизираща терапия – опит и проблеми. – Св. Йовев.
6. XI Национален конгрес по кардиология 20-22 ноември 2008 г. Пловдив. Петгодишен опит при лечение на пациенти с кардиомиопатия с ресинхронизираща система за стимулация. – Св. Йовев.
7. В. Йотова, Св. Йовев, М. Станева. Ехокардиографски протокол за селекция и изследване на пациенти с ресинхронизираща терапия и анализ на данните. - Българска кардиология, 3, 2009, том XV, ISSN 1310-7488, с.22-29.
8. Св. Йовев, Ю. Джоргова, Б. Славчев, М Стоилова. Подбор, имплантация и проследяване на болните с ресинхронизираща терапия - (СРТ). - Българска кардиология. Приложение 1, 2009, Том XV, ISSN 1310-7488, с.17-19.

## Списание

Journal of Clinical Medicine – Издание на Фондация “Комунитас”  
Член на Редакционната колегия – д-р Светослав Йовев.